

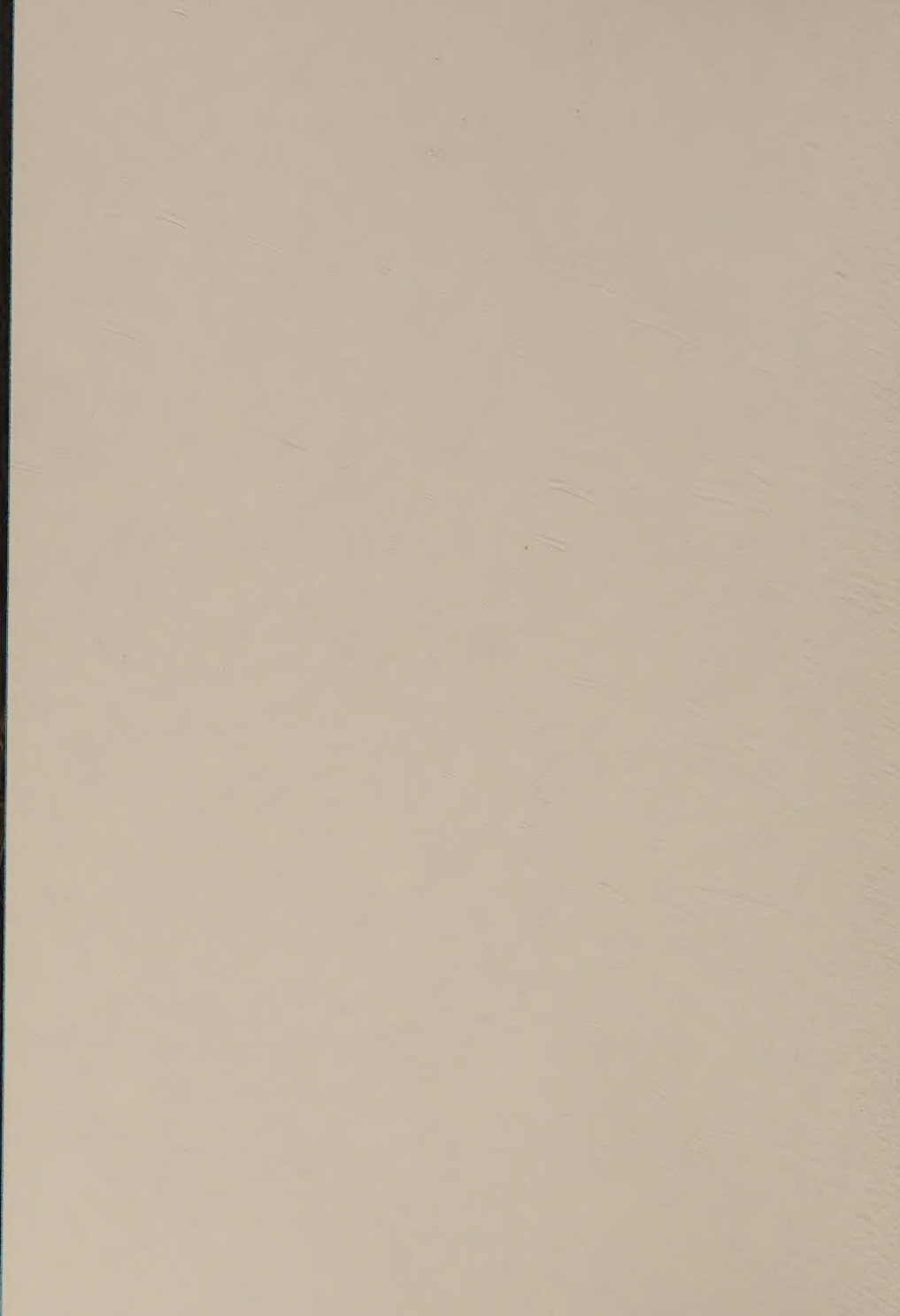
**HÄMORHEOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN
BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS**

WOLFGANG THIES

1988

Disbui. München

1988



Aus der Klinik für Physikalische Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Senn

HÄMORHEOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Thies

aus

Berlin

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. E. Ernst

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. M. Schattenkirchner

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

Dr. P. Schöps, Dr. N. Selchert

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

14.07.1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungen, Maßeinheiten	1
A Einleitung	3
1. Grundlagen zur chronischen Polyarthritis (cP)	3
1.1. Ätiologie und Pathogenese	3
1.2. Immunologische Befunde	4
1.3. Klinik	4
1.4. Laborbefunde	6
1.5. Manifestationen außerhalb des Bewegungsapparates	7
1.6. Diagnose	7
2. Grundlagen der Hämorheologie	9
2.1. Geschichtlicher Überblick	9
2.2. Physikalische Grundlagen	9
2.3. Physiologische Grundlagen	14
B Problemstellung	20
C Material und Methoden	24
1.1. Beschreibung des Patientengutes	24
1.2. Kontrollgruppe	27
1.3. Longitudinalstudie	28
2. Methoden	28
2.1. Nicht-rheologische Methoden	28
2.1.1. Technik der Blutentnahme und -präparation	28
2.1.2. Laboruntersuchungen	28
2.2. Hämorheologische Methoden	30
2.2.1. Vollblutviskosität	30
2.2.2. Erythrozytenaggregation	31
2.2.3. Erythrozytenflexibilität	33
2.2.4. Plasmaviskosität	35
2.2.5. Hämatokrit	36
2.3. Statistik	38

	Seite
D Ergebnisse	39
1. Querschnittstudie	39
1.1. Hämorheologische Parameter	39
1.2. Nicht-rheologische Parameter	45
1.3. Gruppenvergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten	51
1.4. Gruppenvergleich der cP-Patienten im aktiven Schub mit Patienten in der Remissionsphase	53
1.5. Hämorheologische Parameter in Abhängigkeit der medikamentösen Therapie	69
2. Längsschnittstudie	76
2.1. Hämorheologische Parameter	76
2.2. Laborchemische Parameter	79
3. Korrelationen einzelner hämorheologischer und laborchemischer Werte	82
E Diskussion	84
1. Blutfluidität bei Rheumatikern im Überblick	84
2. Hämorheologische Werte im einzelnen	85
2.1. Vollblutviskosität	85
2.2. Erythrozytenaggregation	87
2.3. Erythrozytenflexibilität	88
2.4. Plasmapviskosität	89
3. Biologische Bedeutung eingeschränkter Blutfluidität	90
F Zusammenfassung	94
G Literatur	96
H Danksagung	105
I Publikationen	106
J Lebenslauf	107

Im Text, in den Tabellen und in den Abbildungen verwendete Abkürzungen und ihre Dimensionen:

A ($1\text{A} = 10^{-10}\text{m}$)	=	Angstström
Alpha-2 (mg/dl)	=	Alpha-2-Makroglobulin
B η (mPa x s)	=	Blutviskosität
stB η (mPa x s)	=	Blutviskosität auf einen Hämatokrit von 45% standardisiert
nB η (mPa x s)	=	native Blutviskosität
BSG (mm/h)	=	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cP	=	Chronische Polyarthritits
D (s^{-1})	=	Schergeschwindigkeit
EA	=	Erythrozytenaggregation (ohne Dimension)
EF	=	Erythrozytenflexibilität (ohne Dimension)
Ery (Mill./mm ³)	=	Erythrozyt
F (m ²)	=	Fläche
Fe ($\mu\text{g/dl}$)	=	Eisen
FI	=	Filtrationsindex (ohne Dimension)
Fibr. (mg/dl)	=	Fibrinogen
η (mPa x s = cp)	=	Viskosität
Hb (g/dl)	=	Hämoglobin
Hkt (%)	=	Hämatokrit
K (N)	=	Kraft
l (mm)	=	Länge
Leuko (Taus./mm ³)	=	Leukozyt
MCH bzw. HbE (pg)	=	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC (g/dl)	=	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV (fl)	=	Mittleres korpuskuläres Volumen
n	=	Anzahl
NSA	=	Nichtsteroidales Antirheumatikum
dp (mmHg)	=	Druckdifferenz
P η (mPa x s)	=	Plasmaviskosität
p	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
Q (ml/min.)	=	Perfusion in Volumen pro Zeiteinheit
r	=	Korrelationskoeffizient
RA	=	Rheumatoide Arthritis
rel. units	=	Relative Einheiten
RF	=	Rheumafaktor
SA	=	Steroidales Antirheumatikum
SEM	=	Standard error of the mean (Standardabweichung vom Mittelwert)
t (s)	=	Zeit
τ (N/m ²)	=	Schubspannung
τ_v (dym/cm ²)	=	Fließspannung
v	=	Durchflußrate
$\bar{x}$	=	Mittelwert

A Einleitung

1. Grundlagen zur chronischen Polyarthrit (cP)

1.1: Ätiologie und Pathogenese

Die chronische Polyarthrit (im angloamerikanischen Sprachraum auch als rheumatoide Arthritis bezeichnet) ist eine entzündliche nicht infektiöse Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes, die sich in erster Linie durch chronische bzw. in akuten Schüben verlaufende Arthritiden an peripheren Gelenken auszeichnet und in wechselndem Maß mit hämatologischen, pulmonalen, neurologischen und kardiovaskulären Störungen einhergehen kann (19, 63, 80, 27).

Umfangreichen epidemiologischen Studien zufolge erkranken zwischen 0,5 und 5% der Gesamtbevölkerung an der cP-, sie kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei der Häufigkeitsgipfel für beide Geschlechter im 5. Lebensjahrzehnt liegt. Frauen erkranken etwa viermal häufiger als Männer und haben insgesamt eine schlechtere Prognose. Die Morbiditätsrate schwankt zwischen 1 und 3%. Damit ist die cP die häufigste chronisch-entzündliche Systemerkrankung des Bindegewebes (27, 63, 80, 100, 119).

Die Ätiologie und Pathogenese der cP konnten bis heute immer noch nicht hinreichend geklärt werden. Derzeit werden folgende Modelle als mögliche Entstehungsursachen diskutiert, wobei das eine das andere nicht ausschließt:

- Autoimmunprozesse (69, 82)
- Auslösung durch Bakterien und Viren (Tuberkelbakterien, Streptokokken, Mykoplasmen) (80, 122)
- genetische Disposition (70% der Erkrankten sind Träger des Erbmerkmals HLA-DRW 4) (80, 82, 100)

Der Grund für den bevorzugten Befall an Gelenken und Sehnenscheiden dieser Systemerkrankung scheint in dem ungewöhnlichen anatomischen Aufbau des Synovialgewebes zu liegen: Das Synovialgewebe weist im Gegensatz zu allen anderen inneren und äußeren Oberflächen (z.B. Epi-, Endo- und Mesothelflächen) keinen kontinuierlichen soliden Abschluß zum angrenzenden Bindegewebe auf; dem Synovialgewebe fehlt diese Basalmembran und damit eine solide Barriere zwischen den Synovialkapillaren und der Gelenkhöhle. Diese strukturellen Besonderheiten erleichtern den vom Gelenkraum anflutenden entzündungsauslösenden Substanzen den Zugang zu Synovialgewebe und Synovialkapillaren (27, 64).

1.2. Immunologische Befunde

Der zerstörende Gelenkprozeß der cP nimmt seinen Ausgang vom Stratum synoviale der Gelenkkapsel. Mit fluoreszenzoptischen Methoden lassen sich dabei B-Zellen, Plasmazellen, T-Zellen und Makrophagen in unterschiedlichen Aktivitätsstadien unterscheiden. Die Bedeutung des Immunsystems für den Verlauf der cP wurde durch den Nachweis der Rheumafaktoren in den Vordergrund gestellt. Als Rheumafaktoren, die in den Plasmazellen der Synovialmembran und in Lymphknoten synthetisiert werden, werden Immunglobuline der Klasse IgM, IgG und IgA bezeichnet, welche gegen körpereigene Immunglobuline der Klasse IgG gerichtet sind. Rheumafaktoren, die bei 70 - 80% der Patienten mit cP vorkommen, sind weder krankheitsspezifisch noch zur Ausbildung der cP erforderlich, da sie auch bei nicht-rheumatischen Erkrankungen und mit steigender Häufigkeit im höheren Lebensalter bei gesunden Personen anzutreffen sind. Ein Auftreten von Rheumafaktoren in hohen Titerstufen kann eine Immunkomplexvaskulitis und ein Hyperviskositätssyndrom zur Folge haben (80, 100). Die pathogenetische Bedeutung der Rheumafaktoren, die mittels verschiedener serologischer Methoden (z.B. Hämagglutinationstest nach Waaler-Rose, Latexfixationstest) nachgewiesen werden können ist noch ungeklärt (66, 100). Bei fast 70% aller Patienten mit cP werden auch Autoantikörper gegen Kollagen und gegen ein nucleäres Antigen angetroffen. Durch diese große Anzahl von Immunkomplexen in der Gelenkflüssigkeit wird das Komplementsystem aktiviert, was seltener zum Faktorenverbrauch im Gelenk führt. Anschließend strömt Granulozyten und Makrophagen ins Gelenk ein; über die Freisetzung zahlreicher Enzyme, Entzündungsmediatoren, Prostaglandinen und Histaminen entwickelt sich das Vollbild der entzündlichen Reaktion (80).

1.3. Klinik

Als häufigste aller entzündlich-rheumatischen Krankheiten tritt die cP vorwiegend an den Gelenken auf, wobei sie mit einer Synovialitis beginnt. Der Krankheitsverlauf ist sehr variabel: Im klassischen Fall zeigt die cP die ersten artikulären Symptome an den Fingergrund- und / oder Mittelgelenken des 2. und 3. Fingers bzw. auch an den Zehengrundgelenken zwei bis fünf, wobei in 75% der Fälle ein bilateral symmetrischer Befall zu beobachten ist. Mit Fortschreiten der Erkrankung werden von peripher nach zentral auch die mittleren und großen Gelenke betroffen. Die Vielfalt der verschiedenen Erscheinungsformen betrifft nicht nur den Schweregrad der Erkrankung - von kaum faßbarer Symptomatik zu Beginn, Spontanremissionen am Anfang über mehrere Jahre bis hin zur in kürzester Zeit zur vollständigen Invalidität des Betroffenen führend - sondern auch den Erstbefall der Gelenke, den weiteren Verlauf, das Fehlen bzw. Auftreten unterschiedlicher extraartikulärer Symptome und schließlich das Ansprechen auf die jeweilige Therapie (80). Anamnestisch lassen sich häufig Prodromalerscheinungen eruieren, die von allgemeinem Krankheitsgefühl, rascher Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, subfebrilen Temperaturen, Parästhesien bis zu diskreten Arthralgien oder Spannungsgefühl in Fingern und Händen reichen

(vgl. Tab. 1). Selten sind Infekte oder Traumen als unmittelbarer Auslöser zu identifizieren. In der Regel werden die charakteristischen Schwellungen der betroffenen Gelenke von Überwärmung, Schmerzen und einem Steifigkeitsgefühl, das typischerweise in den frühen Morgenstunden besonders ausgeprägt ist und im Laufe des Tages nachläßt, begleitet (63, 65, 107).

Tabelle 1: Frühsymptome der cP:

- Morgensteifigkeit und synoviale Schwellung der Fingergrund- und -mittelgelenke
- Endphasenschmerz der Gelenke bei Extension und Flexion
- Druckschmerz über den Gelenkspalten
- Herabgesetzte grobe Kraft
- Palmarerythem
- Hyperhidrosis der Handflächen und unter Umständen der Fußsohlen
- Uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit und subfebrile Temperaturen
- Diffuse Arthralgien und Myalgien

Diesen Prodromalerscheinungen folgt meist in einem fließenden, schleichenden Übergang das erste Stadium der Erkrankung (63). In der Mehrzahl der Fälle kommt es zum symmetrischen Befall der Fingergrund- und -mittelgelenke in Form einer konstanten Synovitis und Morgensteifigkeit. Bei der klinischen Untersuchung werden druckschmerzhafte, weiche, bei Ergußbildung prall-elastische Schwellungen palpabel. Die Patienten klagen über eine intensivere und länger andauernde Gelenksteifigkeit, Schwellungen, Schmerzen und Bewegungseinschränkung, die typischerweise frühmorgens am stärksten ausgeprägt ist und sich im Laufe des Tages bessert. Die grobe Kraft in den Händen ist vermindert. Bei 5 - 10% der Erkrankten kann ein akuter polyartikulärer Krankheitsbeginn mit Fleber festgestellt werden. Besonders im Anfangsstadium ist eine spontane Totalremission möglich.

Im zweiten Stadium steht die stark vermehrte Proliferation der gesamten Synovialmembran im Vordergrund. Die Beweglichkeit der Gelenke wird zunehmend eingeschränkt und der Patient wird zu vermehrter Passivität gezwungen, die sich an der Abnahme des Aktionsradius der betroffenen Gelenke verdeutlichen läßt. Im Zuge der fortschreitenden Entzündung wird auch das Sehngleitgewebe erfaßt. Tenosynovitiden der Fingersehnen führen über Verdickungen der Sehnen selbst und Stenosenbildung im Sehngleitkanal zu weiteren Bewegungsstörungen und -hemmungen (z. B. Symptom des schnellenden Fingers). Entzündliche Veränderungen können auch in den Schleimbeuteln auftreten.

Im dritten Stadium der cP geht die proliferative Phase in die destruktive über. Im Rahmen des schubweisen Krankheitsverlaufes auf der Basis der entzündlichen Reaktion, sind im dritten Stadium zunehmende Knorpel- und Knochendestruktionen, Gelenkdeformierungen und Achsenabweichungen, Subluxationen, ausgeprägte Muskelatrophien und Sehnnenscheidenentzündungen charakteristisch. Infolge knöcherner Destruktionen und narbiger Schrumpfungen der Kapseln und Sehnen, zusätzlich durch Sehnenrupturen kann es zu folgenden typischen Deformationen und Achsenabweichungen kommen:

Die ulnare Deviation der Finger ist durch eine vom Zeige- zum Kleinfinger hin zunehmende ulnare Abweichung gekennzeichnet.

Durch eine ausgeprägte Überstreckung des distalen Interphalangealgelenkes bei gleichzeitiger Beugefehlstellung des proximalen Interphalangealgelenkes kommt es zur sogenannten Knopflochdeformität.

Die Schwanenhalsdeformität ist durch eine Überstreckung im proximalen Interphalangealgelenk bei Beugung des distalen Interphalangealgelenkes charakterisiert.

An der unteren Extremität kann es zu Subluxationen und Luxationen der Zehengrundgelenke kommen.

Es kann zwischenzeitlich eine Beruhigung der Erkrankung eintreten, jedoch verursacht jeder neue Schub ein Aufflammen der proliferativen Aktivität, die wiederum zu einer Zunahme der Destruktion führt.

Das vierte Stadium ist schließlich durch schmerzhafte Einstellungen oder knöcherne Ankylosen der betroffenen Gelenke gekennzeichnet, wodurch praktisch eine Invalidität auftreten kann (63).

1.4. Laborbefunde

Laboruntersuchungen ergänzen und erhärten die diagnostischen und differentialdiagnostischen Überlegungen aus Anamnese und klinischer Befunderhebung. Die Laborbefunde bei der cP entsprechen denen einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (86, 128, 131, 135).

Je nach Krankheitsaktivität sind die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), das C-reaktive Protein und andere "Akute-Phase-Proteine" (Zunahme der Alpha-2- und der Gammaglobuline, Abnahme der Albumine) erhöht. Charakteristisch für die cP ist der Nachweis von Rheumafaktoren vorwiegend der IgM- und der IgG-Klasse. Durch den Latex- und den Waaler-Rose-Test werden über 95% der Rheumafaktoren identifiziert. Positive Rheumafaktoren bedeuten jedoch allein noch keine Diagnosesicherung, da sie in ihrer Eigenschaft als Autoantikörper ebenfalls bei verschiedenen anderen Erkrankungen auftreten können (wie z.B. bei anderen rheumatischen Entzündungen, chronischer Hepatitis, Tuberkulose und im höheren Alter). 10 - 15% aller diagnostizierten cP-Patienten sind seronegativ.

Hämatologisch fällt eine normo- bis hypochrome Anämie mit erniedrigtem Serum Eisen- und erhöhtem Serumkupferspiegel auf. Die Leukozytenzahl ist normal bis leicht erhöht (vor allem im hochaktiven Schub).

Immunkomplexe, erniedrigte Komplementwerte sowie Enzymerhöhungen (Leberfunktionsenzyme) sprechen für einen aktiven gelenkentzündlichen Prozess. Das Gelenkpunktat zeigt eine Pleozytose (5000 - 50.000 Zellen/ μ l) mit bis zu 90% neutrophilen Granulozyten (63, 81).

1.5. Manifestationen außerhalb des Bewegungsapparates

Neuere Daten (vor allem auf dem Gebiet der Immunologie) zeigen, daß sich die cP nicht nur gegen den Bewegungsapparat, sondern auch gegen die verschiedensten Organe im menschlichen Körper richtet (19, 55, 63, 69, 80, 100). Den meisten extraartikulären Komplikationen (diese nehmen in Abhängigkeit von Intensität und Dauer des Krankheitsgeschehens an Zahl und Bedeutung zu) liegt wie bei den Kollagenosen im engeren Sinn eine generalisierte Vaskulitis zugrunde. Diese Vaskulitis-Syndrome treten bei "malignen", schweren Verlaufsformen der cP auf; entzündliche Infiltrate können in kleinen und großen Gefäßen auftreten und Obliterationen verursachen, die je nach Gefäßversorgungstyp zu Organschäden und Nekrosen führen können. In diesen Fällen werden meist Autoantikörper (Rheumafaktoren und antinucleäre Antikörper) sowie zirkulierende Immunkomplexe nachweisbar. Diese Gefäßveränderungen - wie die Akrozyanose, die Entwicklung von Thromben an den Akren (z.T. mit kleinen Infarkten), die Lungenveränderungen, die rekurrierenden Entzündungen seröser Häute (Pleuritis, Perikarditis) - sind der Hauptgrund für die stark wechselnde Symptomatik dieses Leidens (19).

Der Systemcharakter der cP wird durch die viszerale Manifestationen deutlich. Häufiges Symptom einer Augenbeteiligung ist die Keratoconjunctivitis sicca Infolge verminderter Tränensekretion. Typische Hauterscheinungen der Vaskulitis sind flohstichartige Nekrosen an den Fingerkuppen oder an den Nagelfalzen.

Das Nervensystem kann Infolge einer Vaskulitis in Form einer Polyneuropathie mitbetroffen sein. Periphere Nerven können durch Ausdehnung synoviotischen Gewebes komprimiert werden (z.B. das Karpaltunnelsyndrom); durch atlantoaxiale Dislokation kann sich eine lebensbedrohliche Rückenmarkskompression entwickeln. Am Herzen und im Lungengewebe stehen die Entzündungen der serösen Häute im Vordergrund. Selten entwickeln sich daraus ausgedehnte Pleuraergüsse. In mehr als 10% der Fälle muß mit einer Amyloidose gerechnet werden, von der vor allem die Nieren befallen werden.

Die Beeinflussung des hämatopoetischen Systems wurde bereits unter Punkt 1.4 erwähnt. Insgesamt gesehen ist die Beteiligung innerer Organe primär relativ selten, sie sind häufiger Folge der medikamentösen Therapie - hier sel. z. B. die nephrotoxische Wirkung von D-Penicillamin und Gold erwähnt - als der Erkrankung selbst.

1.6 Diagnose

Die Diagnose einer cP wird aufgrund des Vorliegens eines Symptomenkomplexes bestehend aus der Anamnese, dem klinischen, laborchemischen und röntgenologischen Befunden. Ein einzelner Befund kann die Diagnose einer cP nicht sichern, eher können bestimmte Kriterien die Diagnose ausschließen oder unwahrscheinlicher machen bzw. erhärten.

Tabelle 2: Kriterien zur Diagnose der cP (nach Amerik. Rheum. Ass., 105)

- 1.* Morgensteifigkeit der Fingergelenke (länger als 30 Minuten)
- 2.* Bewegungseinschränkung oder -schmerz mindestens eines Gelenkes
- 3.* Kapselschwellung oder Ergußbildung in einem Gelenk
- 4.* Gleichzeitige Schwellung eines weiteren Gelenkes
- 5.* Bilaterale symmetrische Schwellung mehrerer Gelenke (ausgenommen terminale Interphalangealgelenke)
6. Subkutane Rheumaknoten über Knochenvorsprüngen oder an der Streckseite der Gelenke
7. Typische Röntgenveränderungen
8. Positiver Rheumafaktornachweis im Serum (IgM-Typ)
9. Verminderte Muzinpräzipitation im Gelenkerguss
10. Charakteristische histologische Veränderungen der Synovialmembran: Proliferation der Synovialzellen, Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, villöse Hypertrophie, Fibrinablagerungen in den Mikrovilli.
11. Charakteristische histologische Veränderungen in subkutanen Knoten

Legende: * Kriterien 1 - 5 müssen länger als 6 Wochen erfüllt sein

klassische	cP: 7 Kriterien erfüllt
sichere	cP: 5 Kriterien erfüllt
mögliche	cP: 3 Kriterien erfüllt

2. Grundlagen der Hämorheologie

2.1. Geschichtlicher Überblick.

Im Jahre 1967 wurde von George W. Scott Blair der Begriff "Rheologie" als die Wissenschaft definiert, die sich mit dem Fließen und der Deformation der Materie auseinandersetzt (116). Aus dieser relativ jungen Wissenschaft hat sich als neues Teilgebiet die Blorheologie entwickelt, die sich mit Fließ- und Deformationsverhalten in biologischen Systemen beschäftigt. Von A. L. Copley (18) wurde schließlich der Begriff "Hämorheologie" eingeführt: dies ist die Lehre von den Fließelgenschaften des Blutes und der Deformierbarkeit sämtlicher zellulärer und plasmatischer Bestandteile. Sie setzt sich einerseits mit den physikalischen Qualitäten des Blutes und seiner Elemente auseinander, andererseits auch mit der Gefäßstruktur, mit der das Blut ständig in direktem Kontakt steht.

2.2. Physikalische Grundlagen

Die Hauptaufgabe des Kreislaufsystems besteht im An- und Abtransport gelöster Substanzen, die im Zellstoffwechsel benötigt oder produziert werden; dies wird durch folgende Faktoren gewährleistet:

1. das Vorhandensein einer treibenden Kraft, welche ein Druckgefälle zwischen arteriellem und venösem Gefäßschenkel aufbaut.
2. die Existenz von Blutgefäßen als Leitbahnen
3. die Variabilität der Gefäßradien aufgrund nervaler, hormoneller oder lokal metabolischer Reize
4. die Fließelgenschaften des Blutes

Der menschliche Organismus besitzt sehr wirksame Kreislaufregulationsmechanismen, um das Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen bzw. den Abtransport von Kohlendioxid und Stoffwechselmetaboliten zu sichern. Das von Hagen und Poiseuille aufgestellte Gesetz (an kleinsten mit Wasser gefüllten Kapillaren geprüft) beschreibt allgemein die stationäre laminare (also frei von Turbulenzen) Strömung einer Flüssigkeit der Viskosität η durch ein Rohr der Länge l und des Radius r , zwischen dessen Enden ein Druckgefälle $dp = (p_1 - p_2)$ herrscht (34, 91, 129).

$$\dot{V} = \frac{r^4 \times \gamma}{8 \times \eta \times l} \times dp$$

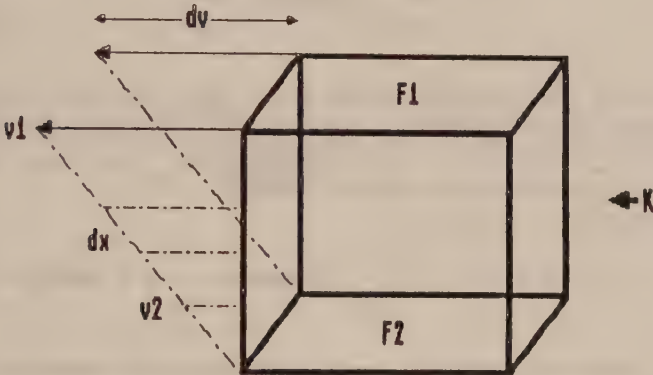
$\dot{V}$ = Volumen pro Zeiteinheit

Das Hagen-Poiseuillesche Gesetz setzt laminaren Fluß, starre Gefäße und eine konstante Viskosität voraus. Aus dieser Gleichung wird deutlich, daß unter physiologischen Bedingungen kleine Schwankungen im Gefäßdurchmesser (2xr) große Veränderungen (4. Potenz) im Stromzeitvolumen nach sich ziehen, d. h. die Gefäßgeometrie dominiert bei der Regulation der Durchblutung eindeutig gegenüber der Viskosität. Die Steuerung des Querschnitts erfolgt auf nervalem und humoralem Weg. Unter pathologischen Bedingungen gewinnt jedoch die Blutviskosität an Bedeutung und wirkt sich unmittelbar auf die Größe des Stromzeitvolumens aus. Dies kann dann eintreten, wenn die Gefäße unter Hypoxie maximal dilatiert sind oder wenn sie aufgrund von arteriosklerotischen Wandveränderungen starr sind (109). Unter einer Deformation versteht man die Verformung von Materie aufgrund von außen einwirkenden Kräften, wobei folgende Unterschiede zu beachten sind:

- feste Körper (d. h. Kristalline) können sich elastisch (ohne Zerstörung des Kristallgitters) reversibel und unelastisch (teilweise Zerstörung der Gitterstruktur) irreversibel verhalten;
- Flüssigkeiten setzen einer Volumenänderung einen großen Widerstand entgegen; bei jeder Kompression treten elastische Gegenkräfte auf, die das ursprüngliche Volumen wieder herzustellen suchen.

Blut als Suspension aus korpuskulären Teilen und flüssigem Medium besitzt sowohl visköse als auch elastische Komponenten. Der Blutstrom im menschlichen Organismus wird durch die Energie (= Herzarbeit) und den peripheren Widerstand aufrecht erhalten; letzterer wird zum einen von der Gefäßgeometrie (= Länge und Radius) und zum anderen von der Kraft bestimmt, die sich der Eigenbewegung des Blutes entgensetzt. Diese Kraft entspricht der inneren Reibung oder Viskosität des Blutes, die beim Verschieben von Flüssigkeitselementen auftritt (35).

Abbildung 1:



Legende: Schematische Darstellung zum Fließverhalten zweier Flüssigkeitsschichten (F1 und F2) bei laminarem Fluß relativ zueinander (nach Ernst, 34).

Zeichenerklärung: K = Kraft (N) F = Fläche (m²)
v = Geschwindigkeit (m/s) x = Abstand (m)

In der dargestellten Abbildung sei das Fließverhalten einer Flüssigkeit zwischen zwei parallel liegenden Flüssigkeitsschichten der Fläche F bei laminarem Fluß demonstriert; die obere Platte wird durch eine tangential angreifende Kraft horizontal gegen die ruhende untere Platte verschoben; dabei wird die Flüssigkeit durch die obere bewegte Lamelle, an der eine Kraft (K) tangential angreift, mitgerissen und verschleibt sich in infinitesimal dünnen Schichten gegenüber den Ruhenden. Die Schichten in der Nähe der oberen Lamelle besitzen die größte Geschwindigkeit, so entsteht ein Geschwindigkeitsgradient dv/dx in Richtung der ruhenden Platte, der als Schergeschwindigkeit (D) bezeichnet wird (15, 29).

$$\text{Schergeschwindigkeit } D = \frac{v}{x} \quad \left(\text{Dimensionen } \frac{\text{m}}{\text{s}} \times \frac{1}{\text{m}} = \text{s}^{-1} \right)$$

Diese Schergeschwindigkeit innerhalb eines Gefäßes ist, bezogen auf das Kreislaufsystem, gefäßwandnah am geringsten und axial am größten. Die Kraft, die dabei notwendig ist, um die obere Fläche gegen die untere in Bewegung zu setzen und dabei den auftretenden inneren Widerstand zu überwinden, wird als Schubspannung (τ) bezeichnet. Diese Schubspannung ist definiert als Kraft pro Flächeneinheit:

$$\tau = \frac{K}{F} \quad (\text{Dimension } \frac{N}{m^2})$$

Bei einem rein viskösen Material (also einem Stoff, der nicht zu seiner Ausgangsform zurückfindet) verhalten sich Schergeschwindigkeit (= die Geschwindigkeit, mit der eine Deformation stattfindet) und Schubspannung proportional ($D \approx \tau$), wobei die Viskosität nach dem Newtonschen Gesetz den Proportionalitätsfaktor darstellt:

$$\tau = \eta \times D \Rightarrow \eta = \frac{\tau}{D} \quad (\text{Dimension } \frac{N}{m^2} \times s \text{ oder } Pa \times s)$$

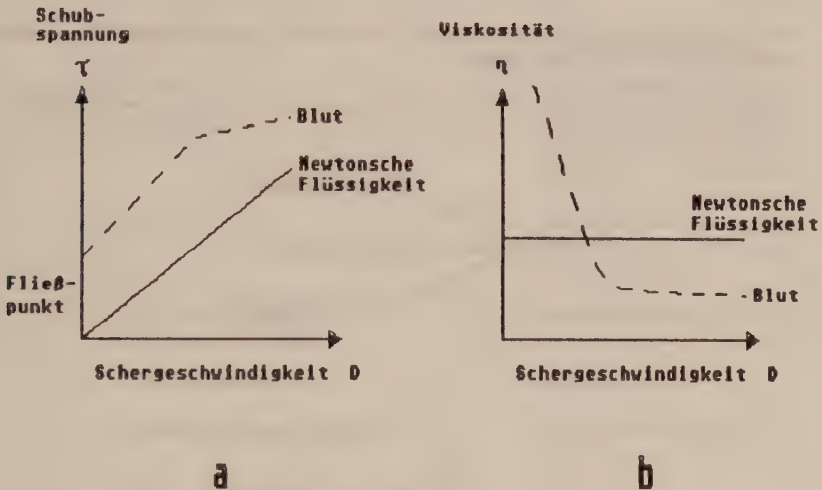
oder anders ausgedrückt: die Viskosität newtonscher Flüssigkeiten ist vom Spannungs- oder Deformationszustand unabhängig und bei gegebener Temperatur konstant.

Die Viskosität ist ein Maß für die innere Reibung einer Flüssigkeit. Zur Überwindung dieser inneren Reibung ist Arbeit erforderlich, die in Wärme umgewandelt wird. Die Viskosität der meisten Flüssigkeiten nimmt mit steigender Temperatur ab.

Aus der angeführten Gleichung wird deutlich, daß bei einer höheren Viskosität einer Flüssigkeit mehr Schubspannung notwendig ist, um eine gewisse Schergeschwindigkeit bzw. ein bestimmtes Geschwindigkeitsprofil zu erzielen. Umgekehrt wird bei einer konstanten Schubspannung eine Zunahme der Viskosität eine Abnahme der Schergeschwindigkeit nach sich ziehen.

Im Jahre 1915 wurde experimentell bewiesen, daß Blut kein newtonsches Verhalten besitzt und deshalb bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten auch unterschiedliche Viskositätswerte aufweist (29).

Abbildung 2:



Legende: Nicht-newtonsches Verhalten von Blut. (a) beschreibt die Beziehung zwischen Schubspannung und Schergeschwindigkeit, (b) die Beziehung zwischen Viskosität und Schergeschwindigkeit (29, 78).

Die Abbildung 2a beschreibt das Verhalten der Schubspannung bei konstanter Zunahme der Schergeschwindigkeit (newtonsche Flüssigkeit). Blut hingegen (gestrichelte Linie) vermag erst ab einem gewissen Minimum an Schubspannung (= Fließspannung τ_f) zu fließen. Unterhalb dieses Punktes verhält sich Blut wie ein elastischer Körper (die Verformung ist vollständig reversibel), oberhalb wie eine visköse Flüssigkeit (vollständig irreversible Verformung). Niedrige Schubspannungen ermöglichen den Aufbau von Strukturen innerhalb einer Blutprobe, die sich durch zunehmende Strömungskräfte wieder auflösen. Dieses labile Gleichgewicht aus Strukturaufbau und -abbau erklärt die Variabilität der Blutviskosität.

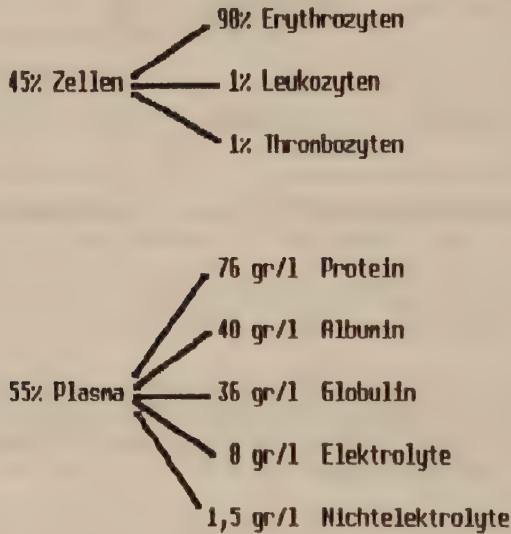
Newtonsche Flüssigkeiten hingegen besitzen per definitionem keine Fließgrenze, sondern fließen bei jeder noch so kleinen Schubspannung.

In Abbildung 2b ist das Verhalten von Vollblut im Vergleich zu einer newtonschen Flüssigkeit aufgetragen. Mit zunehmender Schergeschwindigkeit ($D > 100 \text{ s}^{-1}$) erreicht normales Vollblut eine nahezu konstante Viskosität und verhält sich damit quasi newtonsch; mit fallenden Schergraden steigt die Viskosität deutlich an und nimmt bei Schergraden von $0,1 \text{ s}^{-1}$ um etwa das 10 - 20 fache zu (29, 78).

2.3. Physiologische Grundlagen

Zum Verständnis der Fließfähigkeit des Blutes muß nun seine Zusammensetzung näher betrachtet werden:

Blut stellt eine Suspension aus korpuskulären Teilen und flüssigem Medium (Plasma) dar.



Das Fließverhalten des Blutes ist bestimmt durch seine Fließbedingungen und seine Fließeligenschaften. Als limitierende Faktoren des Fließverhaltens werden folgende Größen angesehen:

Fließverhalten

Fließbedingungen

- Gefäßlänge
- Gefäßradius
- Perfusionsdruck
- Schubspannung bzw. Schergeschwindigkeit
- Gefäßpermeabilität
- Gefäßelastizität

Fließigenschaften

- Zellvolumenanteil (Hkt)
- Wechselwirkung der Zellen miteinander (Aggregation)
- Fließfähigkeit jeder einzelnen Zelle (Verformbarkeit)
- Plasmaviskosität
- Temperatur
- Membranrotation der Erythrozyten

Das Fließverhalten wird durch die gegenseitige Interaktion der oben beschriebenen Faktoren bestimmt. Im folgenden soll nun auf jeden einzelnen Punkt der Fließigenschaften eingegangen werden:

1. Hämatokrit (Hkt):

Der prozentuale Anteil der Blutzellen am Blutvolumen wird in erster Linie durch die Anzahl der Erythrozyten bestimmt; ihre Quantität (98% der korpuskulären Elemente) und mechanische Qualität übt einen entscheidenden Einfluß auf die Blutfluidität aus (36).

Obwohl Leukozyten zwar größer (7-9 μm im Durchmesser) und rigider als Erythrozyten sind, spielen sie unter physiologischen Bedingungen (normale Anzahl) "rheologisch" gesehen eine untergeordnete Rolle (30, 78). Die Thrombozyten haben wegen ihrer Größe und ihrem geringen Anteil am Gesamtblutvolumen keinen wesentlichen Einfluß auf die hämorheologischen Parameter.

Steigt der Hämatokrit linear an, so erhöht sich die Viskosität exponentiell (29). Als Erklärung für diesen Zusammenhang kann die Tatsache herangezogen werden, daß die Strömungslinien des Plasmas bei laminarem Fluß gewissermaßen um die Zellen herumfließen müssen. Dabei muß ein größerer innerer Widerstand überwunden werden, die innere Reibung bzw. Viskosität steigt sehr stark an. Die Abhängigkeit der Blutviskosität ist bei normalen Erythrozyten geringer als bei einem Gemisch aus Plasma und Teilchen erythrozytären Ursprungs, während sich eine Suspension aus rigiden Teilen und Plasma bereits bei einem Hämatokrit von 60% wie ein Festkörper verhält, ist Blut mit flexiblen Erythrozyten noch bis zu einem Hämatokritwert von über 90% fließfähig (35).

Durch optimale Anpassung der Erythrozyten an die Strömungsverhältnisse in den verschiedenen Kreislaufregionen wird die Viskosität minimiert (15). Neben diesen Überlegungen gilt es zu berücksichtigen, daß der Hämatokrit in den unterschiedlichen Teilen des Gefäßsystems starken Schwankungen unterworfen ist: In Gefäßwandnähe wird der Erythrozyt den höchsten Schubspannungen ausgesetzt; je kleiner die Gefäße werden, desto größer werden die Wand-Schubspannungen. Diesen Kräften versucht der Erythrozyt auszuweichen und bewegt sich auf das Gebiet mit den niedrigsten Scherkräften, die Gefäßmitte, zu. (Flüssigkeiten in Röhren besitzen ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil mit maximaler

Strömungsgeschwindigkeit in der Röhrenmitte = Axialstrom). Diese Bewegung der Zellen zur Gefäßmitte hin wird als Axialmigration bezeichnet (14, 35, 91). Dadurch bildet sich in den kleinen und kleinsten Gefäßen (Kapillaren) in Gefäßwandnähe eine zellfreie Plasmaschicht, die als "Schmierschicht" die im schnellen Axialstrom fließenden Zellen umgibt. Die Erythrozytenkonzentration steigt vom Endothelsaum (hier ist sie Null) in Richtung Gefäßmitte an. Durch diesen Mechanismus ist die Gesamtzellkonzentration pro Volumeneinheit variabel; hieraus entwickelte sich der Begriff "dynamischer Hämatokrit", d. h. je kleiner der Gefäßdurchmesser, desto niedriger ist der Hämatokrit (in Kapillaren beträgt der Hämatokrit nur noch ungefähr 10%) (112).

Um nun in der Praxis verschiedene Blutproben in Bezug auf ihre Viskosität vergleichen zu können, standardisiert man den experimentell gefundenen Viskositätswert auf einen festgesetzten Hämatokritwert (meist 45%) (29, 85).

Diese soeben geschilderten Hämatokritschwankungen in den verschiedenen Gefäßabschnitten untersuchten bereits im Jahre 1931 Fahraeus und Lindquist: bei konstanter Druckdifferenz (Δp) und ausreichender Schergeschwindigkeit sinkt bei abnehmenden Gefäßdurchmesser (kleiner als 300 μm) die Blutviskosität (53). Dieser Effekt (Fahraeus-Effekt) beschreibt die Abnahme der apparenten Viskosität des strömenden Blutes mit kleiner werdenden Gefäßdurchmesser und beginnt unterhalb eines Gefäßdurchmessers von etwa 300 μm . In den Kapillargefäßen findet sich schließlich wieder ein Anstieg der apparenten Viskosität, da Blutzellen durch Kapillaren fließen müssen, die kleiner als sie selbst sind.

2. Erythrozytenaggregation

Die Erythrozytenaggregation ist jenes rheologische Phänomen, welches am längsten erforscht wurde. Schon 1915 beschrieb Hess die Erythrozytenaggregation und führte darauf das nicht-newtonsche Verhalten des Blutes zurück. 1921 entdeckte Fahraeus, daß die Blutsenkung im wesentlichen dem Phänomen der Erythrozytenaggregation unterliegt (34). Wird ein kritischer Wert der treibenden Kraft innerhalb des Kreislaufs unterschritten (dieser liegt ungefähr bei der Schubspannung $\tau = 2 \text{ dyn/cm}^2$ bzw. der Schergeschwindigkeit $D = 50 \text{ s}^{-1}$), so bilden sich initial kurze Rouleaux, die sich im weiteren Verlauf zu dreidimensionalen Rouleaux-Netzwerken verbinden. Bei niedrigen Schergeschwindigkeiten überwiegen die bindenden van-der-Waalschen-Kräfte gegenüber den abstoßenden elektrostatischen Kräften und den desaggregierenden Strömungskräften.

Die Aneinanderlagerung der Erythrozyten ist eine Folge von Intererythrozytärer Brückenbildung, die durch plasmatische Eiweißmoleküle

wie Fibrinogen, Alpha-2-Makroglobulin und IgM-Globulin zustande kommt (14). Albumin vermag mit einer Moleküllänge von 160 Å den Abstand zwischen zwei Membranen nicht zu überbrücken und übt daher keinen Einfluß auf die "Geldrollenbildung" aus.

Mit der Bildung dieser dreidimensionalen Zellaggregate wird die Mobilität der in ihren Maschen gelegenen Plasmaelementen stark eingeschränkt und die Fluidität des Blutstroms herabgesetzt. Dieser Vorgang ist jedoch - im Gegensatz zur Aggregation von Thrombozyten - vollständig reversibel, d.h. bei Steigerung der Schubspannung brechen die Aggregate auseinander und die Fluidität verbessert sich (91, 129).

3. Erythrozytenflexibilität

Die Fähigkeit des menschlichen Erythrozyten selbst noch durch Kapillaren zu fließen, deren Durchmesser nur etwa 1/3 ihres eigenen ausmacht (Durchmesser des nichtfixierten, angefärbten Erythrozyten ungefähr 7 µm), läßt auf die außerordentliche Verformungs- und Anpassungsfähigkeit an die jeweiligen Strömungsverhältnisse schließen. Dies wird durch folgende Gründe ermöglicht:

a) das günstige Verhältnis von Oberfläche zu Volumen:

Das Erythrozytenvolumen beträgt etwa 90 µm³, die Membranoberfläche etwa 160 µm². Im Vergleich zur Kugelform (die kleinstmögliche Oberfläche wäre eine Kugel mit etwa 100 µm²) besitzt der Erythrozyt einen deutlichen Membranüberschuß (um den Faktor 1,6). Damit ist der Erythrozyt in der Lage, im Gegensatz zu einem kugeligen Gebilde seine Form zu ändern und gleichzeitig Volumen und Oberfläche konstant zu halten. Dies ermöglicht ihm seine Form zu ändern, ohne daß eine Dehnung seiner Oberfläche erzwungen wird (91).

b) die viskoelastischen Membraneigenschaften:

Dank seines Membranüberschusses kann sich der Erythrozyt sehr leicht verformen, ohne daß es zu einer Oberflächenvergrößerung kommt. Die Formänderungen sind jederzeit reversibel, wobei nur ein Fünftel der Kraft aufgewendet werden muß, die zur Verformung einer Kugel erforderlich ist.

c) die Viskosität des erythrozytären Zytoplasmas:

Das Zytoplasma im Erythrozyten ist weitgehend frei von Zellorganellen. Die Zytoplasmaviskosität wird im wesentlichen durch das gelöste Hämoglobin (Hb) bestimmt und beträgt etwa 7 mPa x s. Normalerweise kann der Einfluß der Zytoplasmaviskosität auf die Zellverformbarkeit vernachlässigt werden (37, 91, 109).

Durch diese morphologischen Voraussetzungen kann sich der Erythrozyt neben einer Energieeinsparung durch optimale Strömungsanpassung seinen Weg zu den kleinsten Kapillaren (bis zu 2,8 µm Minimaldurchmesser) bahnen (15, 35).

4. Plasmaviskosität

Neben den zellulären Elementen stellt das Suspensionsmedium Plasma einen wichtigen Faktor für die Blutfluidität dar. Plasma ist eine newtonsche Flüssigkeit und besitzt bei konstanter Temperatur eine schergeschwindigkeitsunabhängige Viskosität. Die Plasmaviskosität wird neben der Temperatur besonders durch die Konzentration großmolekularer Proteine (vor allem von Fibrinogen, Globulin, in geringem Maß auch von Albumin) bestimmt. Der Einfluß eines Moleküls auf die Viskosität ist um so stärker, je größer seine Molekülgröße ist und je länger die Form ist. Je langgestreckter und asymmetrischer ein Proteilmolekül ist, desto stärker ist sein Einfluß auf die Plasmaviskosität (59, 77). Dies erklärt, weshalb Fibrinogen, das wesentlich langgestreckter als IgM ist, den deutlichsten Einfluß auf die Plasmaviskosität ausübt, obwohl IgM fast das dreifache Molekulargewicht im Vergleich zum Fibrinogen aufweist. Daneben hängt die Plasmaviskosität stark vom Hydrationszustand des Organismus ab, d. h. sie steigt bei Wasserverlust stark an. Normalerweise ist die Plasmaviskosität bei 37°C 1,5 bis 1,8 mal so groß, wie diejenige des Wassers ($1,23 \pm 0,05 \text{ mPas} = 1 \text{ cP}$, wobei $1 \text{ cP} = 10^{-3} \text{ Ns/m}$) (60, 72).

5. Temperatur

Die meisten Flüssigkeiten weisen eine deutliche Zunahme der Viskosität bei abnehmender Temperatur auf. Die Viskosität von Wasser steigt um ca 45%, wenn die Temperatur von 37°C auf 20°C abgesenkt wird (bzw. um 120%, wenn die Temperatur von 37°C auf 5°C fällt) (71). Die Plasmaviskosität steigt um 2 - 3% pro 1°C bei stufenweiser Temperatursenkung zwischen 37° und 15°C. Dies gilt auch für Blut, deshalb werden bei den *in vitro* Messungen eine der Körpertemperatur entsprechend konstante Temperatur von 37°C eingehalten (29).

6. Schubspannung

Der Zusammenhang zwischen der Schubspannung und der Blutviskosität wurde bereits erwähnt.

7. Membranrotation

Durch mikroskopische Beobachtung konnte nachgewiesen werden, daß Erythrozyten unter steigenden Scherkräften nicht nur desaggregieren und sich in der Strömung ausrichten, sondern daß auch die Zellmembran unter dem Einfluß der tangential angreifenden Kräfte um den Zellinhalt rotiert. Da der Erythrozyt eine sehr flexible Membran und ein organellfreies Zytoplasma besitzt, rotiert nicht nur die Zelle als ganzes, sondern auch die Membran bewegt sich wie die Kette eines Raupenfahrzeuges um den flüssigen Zellinhalt (71, 110, 114).

Diesen Vorgang kann man sich folgendermaßen vorstellen: wenn sich ein Erythrozyt bei laminarer Strömung zwischen zwei sich unterschiedlich schnell bewegenden Flüssigkeitsschichten innerhalb eines Gefäßes aufhält, so kann durch die unterschiedliche Geschwindigkeit der Schichten eine

Rotation des Erythrozyten bewirkt werden. Der Erythrozyt widersetzt sich also nicht dem Fluß, sondern nimmt an ihm teil; die Membranrotation bewirkt eine Herabsetzung des Strömungswiderstandes des Erythrozyten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Fließverhalten des Blutes maßgeblich durch seine beiden Bestandteile Plasma und korpuskuläre Elemente bestimmt wird. Die Viskosität ist abhängig vom Grad der Stromlinienauslenkung bei laminarer Strömung; dabei wird die Viskosität durch die Erythrozytenflexibilität, Membranrotation, Axialmigration und Orientation minimiert, während sie durch die Erythrozytenaggregation erhöht wird.

B Problemstellung

Wie bereits eingangs dargestellt, liegt bei der cP eine chronische Entzündung vor, die neben den lokalen destrukturierenden Gelenkprozessen eine systemische Modifikation sowohl im Blutbild als auch im Proteinmuster aufweist (vgl. 1.4.). Aus diesem Grund sind bei dieser Erkrankung Störungen der Fließeigenschaften des Blutes zu erwarten. Zahlreiche Publikationen haben sich mit rheologischen Veränderungen bei der cP auseinandergesetzt:

Basierend auf die Arbeit von Miller und Whittington (1942: Einführung der Plasmaviskosität zur Erfassung Tuberkuloseerkrankter) untersuchte Cowan (20) im Jahre 1947 die Plasmaviskosität bei 320 Patienten mit cP und kam zu dem Schluß, daß sie mit steigender Krankheitsaktivität ebenfalls erhöht war. Aus diesen Ergebnissen schloß er, daß die Plasmaviskosität eine höhere klinische Aussagekraft besäße als die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG).

Houston (64) kam bei der Plasmaviskositätsbestimmung an 750 cP-Patienten zu denselben Ergebnissen; bei dem umfangreichen Datenmaterial gelang es ihm, herauszufinden, daß in vielen Fällen die BSG dem klinischen Schweregrad hinterher hinkt, während die Plasmaviskosität schon erhöht ist (umgekehrt blieb bei Besserung der Beschwerden die BSG noch längere Zeit beschleunigt).

Crockson (22) sah bei 62 untersuchten cP-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der BSG und der Plasmaviskosität, der Serumviskosität und dem C-reaktiven Protein. Alle vier Messgrößen werden in gleicher Weise von der erhöhten Fibrinogen- und Makroglobulinkonzentration beeinflusst.

Shearn (118) fand bei 37 cP-Patienten eine erhöhte Serumviskosität, die er auf den hohen Gamma-Globulinspiegel und Rheumafaktortiter zurückführte.

Alexander (3) fordert aufgrund seiner Ergebnisse die Einführung der Plasmaviskosität als Frühdiagnostikum: er bestimmte die Plasma- und Serumviskosität bei 117 Personen, die unklare Gelenkbeschwerden als Anfangsbeschwerden angaben und beobachtete sie über einen Zeitraum von 6 Monaten. 72 Patienten wiesen zu Beginn eine erhöhte Plasmaviskosität auf, von denen 35 in der Folgezeit eine cP entwickelten; die restlichen 37 litten unter anderen Krankheitsbildern. Lediglich bei 29 Patienten war die Serumviskosität erhöht (28 davon erkrankten später an cP). Eine neuere Arbeit aus dem Jahre 1981 (92) untermauert die bisherigen Studien und bestätigt die bessere Korrelation der Plasmaviskosität und des C-reaktiven Proteins mit dem klinischen Beschwerdebild (im Vergleich zur BSG).

Nashel (90) fand bei 34 cP-Patienten eine hoch signifikante Einschränkung der Erythrozytenverformbarkeit. Dabei bleibt die Frage offen, ob diese verminderte Flexibilität primär zu einer Veränderung der Mikrogefäßstruktur führt, oder ob sie eine Folge dieser ist.

Harkness (59) bestätigte ebenfalls die erhöhte Plasmaviskosität bei zahlreichen chronischen Entzündungen (z.B. bei eitrigen Infektionen, Syphilis, Tuberkulose, systemischem Lupus erythematodes, Arteritis temporalis und chronischer Polyarthrit).

Einige Autoren beschäftigen sich mit dem Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Hämorheologie:

Dixon (25) beobachtete bei 15 Patienten mit cP, die mit 500 mg D-Penicillamin täglich therapiert waren, eine Abnahme der Plasmaviskosität, die signifikant mit der BSG korrelierte.

Bird (8) fand keinen deutlichen Unterschied der hämorheologischen Werte (Vollblut- und Plasmaviskosität) beim Vergleich zwischen zwei Patientengruppen, bei der die eine mit D-Penicillamin und die andere mit Hydroxychloroquin therapiert wurde.

Dwosh (32) zeigte in seiner Studie, daß eine Plasmapheresetherapie keine zusätzliche klinische Verbesserung gegenüber einer Physiotherapie darstellt.

In zahlreichen Veröffentlichungen (6, 23, 67, 74, 79, 92, 93, 94, 96, 102) wurde das Auftreten von Rheumafaktoren in hohen Titern als Hyperviskositätssyndrom interpretiert. Bei diesem Syndrom zeigten sich erhöhte Serum- und Plasmaviskositätswerte.

Selffge (117) beobachtete im Tierversuch an cP-induzierten Ratten (durch die Injektion von *Mycobacterium butyricum*) über einen Zeitraum von 79 Tagen die hämatologischen und hämorheologischen Laborparameter. Dabei kam es zu einer signifikanten Abnahme der Erythrozyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits, während Leukozyten, Fibrinogen, Alpha-2- und Gamma-, Globulin anstiegen. Auf der anderen Seite fanden sich eine erhöhte Plasma-, Vollblutviskosität sowie Erythrozytenaggregation; die Erythrozytenflexibilität war eingeschränkt.

Tabelle 3 gibt eine Zusammenfassung der bisher bestimmten rheologischen Daten.

Tabelle 3: Vergleich Autor und bisher bestimmte rheologische Daten

Autor	B η	P η	EA	EF	Hkt	Serum η
Cowan (20)		+				
Houston (64)		+				
Crockson (22)		+				+
Shearn (118)						+
Alexan- der (3)		+				
Pickup (92)		+				
Nashel (90)				+		
Selffe (Tier- modell) (117)	+	+	+	+	+	
Dixon (25)		+				
Harkness (59)		+				

Aus diesen oben angeführten Daten wird deutlich, daß sich die Mehrzahl der Arbeiten lediglich auf die Erfassung von Teilfaktoren der Blutfluidität beschränken. Auch die Publikationen über das Hyperviskositätssyndrom bei der cP decken nicht den Zusammenhang zu den hämorheologischen Veränderungen auf. Die erhöhten Plasma- und Serumviskositätswerte werden lediglich als Indikator der Krankheitsaktivität oder der Prognose angesehen. Die Beschreibung dieser nur einen Tellaspekt der Blutfluidität berücksichtigenden Faktoren vermag nur unzureichend das komplexe Verhalten und die Interaktionen hämorheologischer Parameter wiederzugeben. Die Einflußgrößen, die die Blutviskosität bestimmen, wurden hierbei nur am Rand diskutiert. Ein Ziel dieser Arbeit soll deshalb die Erhebung eines vollständigen hämorheologischen Status bei Patienten mit cP im Vergleich mit einem

Normalkollektiv sein. Dabei soll geklärt werden, ob und in welchem Umfang sich bei einer erneuten Messung die rheologischen Werte in Abhängigkeit von der jeweiligen Akuität des entzündlichen Geschehens ändern und inwieweit die rheologischen Parameter mit denen der Rheumaserologie korrelieren.

Somit lauten die Arbeitshypothesen der vorliegenden Untersuchung:

1. Bei der cP liegt eine hämorheologische Störung vor, die über das Ausmaß der bisher in der Literatur festgestellten Befunde hinausgeht.
2. Der Grad des rheologischen Defizits steht im Zusammenhang mit der klinischen Akuität der Erkrankung.

C Material und Methoden

1.1. Beschreibung des Patientengutes

Gemäß den Kriterien der American Rheumatism Association (ARA, vgl. Tabelle 2) handelte es sich bei den untersuchten 46 Personen (29 Frauen, 17 Männer, Durchschnittsalter $52,8 \pm 1,96$ Jahre) um eine Patientengruppe mit sowohl klinisch, laborchemisch und röntgenologisch gesicherter cP. Bei 32 Patienten fiel der Rheumafaktornachweis positiv aus (Differential - Agglutinations - Test nach Waaler-Rose; Latex - Test positiv, wenn Titer $> 1 : 32$), bei 14 war er negativ. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen 23 Jahre und 3 Monate zurück.

Tabelle 4: Altersverteilung der Patientengruppe (n = 46)

	Anzahl n	Frauen	Männer
Gruppe 1:			
20 - 29 Jahre	4	3	1
Gruppe 2:			
30 - 39 Jahre	5	3	2
Gruppe 3:			
40 - 49 Jahre	8	8	0
Gruppe 4:			
50 - 59 Jahre	12	6	6
Gruppe 5:			
60 - 69 Jahre	13	8	5
Gruppe 6:			
70 - 75 Jahre	4	1	3

Durchschnittsalter: Frauen: $50,8 \pm 2,5$
 Männer: $56,3 \pm 3,2$
 Gesamt: $52,8 \pm 1,2$

Geschlechtsverteilung: Frauen: n = 29
 Männer: n = 17

Männer : Frauen = 1 : 1,7

Alle Patienten nahmen zur Zeit der Blutabnahme Medikamente ein; im einzelnen waren dies folgende Arzneimittel:

Tabelle 5: Arzneimittel

	Anzahl n	Generic name	Handelsname
steroidale Antirheumatika	1	Prednisolon	Prednisolon
	1	Prednisolon	Scherisolon
n = 17	8	Fluocortolon	Ultralan
	7	6-Methylprednisolon	Urbason
nichtsteroidale	8	Piroxicam	Felden
	9	Diclofenac	Voltaren
Antirheumatika n = 34	9	Ibuprofen	Brufen
	8	Indometacin	Ammuno
Basistherapie	11	Auranofin	Ridaura
	5	Aurothiokeratinat	Auro-Detoxin
n = 27	2	Aurothioglucose	Aureotan
	9	Chloroquin	Resochin

Dieser Auflistung ist hinzuzufügen, daß fast alle Patienten eine Kombinationstherapie mit steroidalen/nichtsteroidalen Antirheumatika (n = 17) oder eine Monotherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (n = 19) einnahmen. 7 Patienten nahmen eine Basistherapeutikum als einziges Medikament zu sich, während sich 20 einer Kombination aus Basistherapie und nichtsteroidalen Antirheumatika unterziehen mußten.

Sich auf die Blutfluidität auswirkende Pharmaka wurden nicht appliziert; Patienten mit einer zusätzlich bestehenden Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankung wurden in den Untersuchungen nicht berücksichtigt. Der Grad der Prozeßaktivität jedes einzelnen Patienten wurde in modifizierter Form gemäß der Einteilung nach Chalkins ermittelt: dabei wurde für jeden Patienten entsprechend den Kriterien 1 - 8 (aus Tab. 6) ein Punkteschlüssel (= score) ermittelt, wobei für Grad 1 jeweils ein Punkt, für Grad 2 zwei Punkte, für Grad 3 drei Punkte und für Grad 4 vier Punkte vergeben wurden; damit erstreckt sich der score von minimal acht Punkten (= Grad 1) bis maximal 32 Punkten (= Grad 4).

Tabelle 6: Kriterien zur Beurteilung der Prozeßaktivität der cP
(modifiziert nach E. Chalkins, 13)

Grad	1	2	3	4
1 Morgensteifigkeit	< 5 min	5 min - 2 h	> 2 h	>> 2 h
2 Erschöpfung	keine	tägl. Arbeit wird unterbrochen	Ruhepause erforderlich	schnelle Erschöpfung
3 Schmerzen	keine	nur bei Bewegung	auch in Ruhe	Unterbrechung der Nachtruhe
4 Beurteilung des Befindens durch den Pat.	gut	ziemlich gut	mäßige	schlecht
5 Allgemeines	volle Aktivität keine Bewegungs- einschränkung	überwiegend keine Einschränkung	deutlich eingeschränkt, Selbstversorgung möglich	Selbstversorgung nicht möglich
6 Griffstärke mm Hg	200 - 300	195 - 120	115 - 70	< 70
7 Gelenkbefall (artikular Index) große Gel. je 5 P. kleine Gel. je 1 P.	0 - 15	16 - 50	51 - 100	> 100
8 Beurteilung durch den Arzt	inaktiv	gering aktiv	aktiv	hochaktiv

Legende: Grad 1 = 0 - 8 Punkte = chronische Phase (Remission)
 Grad 2 = 9 - 16 Punkte = chronische Phase (Remission)
 Grad 3 = 17 - 24 Punkte = aktive Phase (akuter Schub)
 Grad 4 = 25 - 32 Punkte = aktive Phase (akuter Schub)

1.2. Kontrollgruppe

Eine nach Alter und Geschlecht gleich verteilte Kontrollgruppe setzte sich aus 20 klinisch und chemisch gesunden Personen zusammen. Das Durchschnittsalter betrug hier $50,7 \pm 2,5$ Jahre. Eine die Hämorheologie beeinflussende Medikation wurde auch bei dieser Gruppe zum Zeitpunkt der laborchemischen Befundung nicht verabreicht. Ebenso durften keine Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorliegen.

Tabelle 7: Altersverteilung der Kontrollgruppe (n = 20)

	Anzahl n	Frauen	Männer
Gruppe 1: 20 - 29 Jahre	0	0	0
Gruppe 2: 30 - 39 Jahre	0	0	0
Gruppe 3: 40 - 49 Jahre	11	9	2
Gruppe 4: 50 - 59 Jahre	4	2	2
Gruppe 5: 60 - 69 Jahre	2	0	0
Gruppe 6: 70 - 75 Jahre	3	3	0

Durchschnittsalter: Gesamt: $50,7 \pm 2,5$
 Frauen: $49,4 \pm 3,3$
 Männer: $53,7 \pm 3,1$

Geschlechtsverteilung: Gesamt: n = 20
 Frauen: n = 14
 Männer: n = 6

Frauen : Männer = 1:2,3

1.3. Longitudinalmessung

Bei insgesamt 12 zufällig ausgewählten Patienten (desselben Patienten-gutes), davon 9 Frauen und 3 Männer, wurde nach 6 Wochen die klinische, laborchemische und hämorheologische Befunderhebung wiederholt. Als einziges Kriterium bezüglich der Probandenauswahl galt eine subjektive Änderung des Krankheitsgefühls im Vergleich zur ersten Messung.

2. Methoden

2.1. Nicht-rheologische Methoden

2.1.1. Technik der Blutentnahme und -präparation

Die Technik der Blutabnahme und der weiteren Verarbeitung verlief bei allen Personen unter standardisierten Bedingungen ab: Dem sitzenden, nicht nüchternen Probanden wurde bei gestautem Oberarm 20 ml venöses Blut aus der Cubitalvene (zwischen 9 Uhr und 12 Uhr vormittags) entnommen und mit 1,5 mg/ml EDTA für das Routine-Labor sowie mit Natriumcitrat für die BSG- und Fibrinogenbestimmung antikoaguliert. Unmittelbar danach wurde die Staubinde gelöst und nach 1 Minute 20 ml Blut in zwei vorheparinisierte (12,5 U/ml Lithium-Heparin) Röhrchen zu je 10 ml abgelassen (34). Nach vorsichtigem Schütteln der beiden Röhrchen wurden die hämorheologischen Werte innerhalb von 2 Stunden nach der Blutentnahme im hämorheologischen Forschungslabor der Klinik für Physikalische Medizin, 8000 München 2, Ziemsenstr.1, ermittelt.

2.1.2. Laboruntersuchungen

Die Bestimmung der nicht-rheologischen Größen wurde vom Zentrallabor der Poliklinik Innenstadt, 8000 München 2, Pettenkoferstr., durchgeführt.

Tabelle 8: Klinisch - chemische Normalwerte

Parameter	Abkürzung	Dimension	Normbereich	Methoden
Blutkörperchen- senkungs- geschwindigkeit	BSG	mm/Std.	BSG 1 2 - 10 BSG 2 4 - 20	Westergren
Leukozyten	Leuko	Taus/mm ³	4 - 10	Coulter Counter
Erythrozyten	Ery	Mill/mm ³	Frauen 4,2 - 5,4 Männer 4,6 - 6,2	Coulter Counter
Hämoglobin	Hb	g/dl	Frauen 12 - 16 Männer 14 - 18	Coulter Counter
Hämatokrit	Hkt	%	Frauen 37 - 47 Männer 40 - 54	Coulter Counter
Mittleres korpuskulares Hämoglobin	MCH MCH	pg	28 - 32	Coulter Counter
Mittleres korpuskulares Volumen	MCV	fl	85 - 95	Coulter Counter
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin- konzentration	MCHC	g/dl	31 - 35	Coulter Counter
Thrombozyten	Thrombo	Taus/mm ³	150 - 300	Coulter Counter
Eisen	Fe	µg/dl	Frauen 37 - 145 Männer 60 - 160	Ferrozin-Methode
Fibrinogen	Fibr.	mg/dl	200 - 400	Hitzebestimmung nach Clauss
Rheumafaktor	RF	-	> 1 : 32	Latex Waaler-Rose-Test
Alpha-2- Makroglobulin	Alpha-2	mg/dl	5 - 9	Immunelectrophoresis nach Mancini

Nach Auswertung dieser Ergebnisse konnten Patienten mit zusätzlich bestehenden Stoffwechsel- oder Herz-Kreislaufkrankungen erfaßt und von der Studie ausgeklammert werden. Gemäß der Einteilung aus Tabelle 6 (13) handelte es sich in 19 Fällen (41%) nach dem klinischen Erscheinungsbild um ein akutes Krankheitsgeschehen zum Zeitpunkt der Blutentnahme.

2.2. Hämorheologische Methoden

2.2.1. Vollblutviskosität

Da Blut bei verschiedenen Scherbedingungen (Schergeschwindigkeit bzw. Schubspannung) unterschiedliche Viskositätswerte erzielt, wurden in den 60-iger Jahren rheologische Meßinstrumente mit dem Ziel entwickelt, die einzelnen Blutproben unter definierten Bedingungen (Schergeschwindigkeit, Schubspannung, Temperatur) gegeneinander in Bezug auf ihre jeweilige "Innere Reibung" vergleichen zu können.

Diesen Anforderungen werden in der Praxis Rotationsviskosimeter gerecht. Die zu messende Blutprobe wird zwischen zwei sich relativ zueinander bewegenden (bzw. rotierenden) Oberflächen eingebracht, die dabei dieser Bewegung eine Kraft entgegengesetzt, die ein Maß für die Viskosität der jeweiligen Blutprobe darstellt (47, 49).

Hierbei gibt es verschiedene Möglichkeiten, diese Oberflächen, auf die eine definierte Strömungskraft wirkt, räumlich miteinander in Beziehung zu setzen; dabei ist das Kegel-Platte System (Weiss-Brookfield Viscometer 1961, das erste serienmäßig hergestellte Rotationsviskosimeter) und das Couette System (Contraves-Viskosimeter) am gebräuchlichsten.

In der Kegel-Platte Messeinrichtung wird die jeweilige Probe zwischen einer kreisrunden Scheibe und einem sich nach außen öffnenden kreisrunden Konus gebracht. Wird nun dieser an einer Feder aufgehängte Konus in eine vorgegebene Rotationsbewegung versetzt (bei einem bestimmten Öffnungswinkel), so nimmt dabei die Bahngeschwindigkeit V eines auf der Kegeloberfläche befindlichen Punktes im selben Verhältnis zu wie der Abstand x dieses Punktes von der Plattenoberfläche, d. h. der Quotient dv / dx (=Schergeschwindigkeit) bleibt konstant (46, 47).

Bei dem Couette System (oder auch System coaxialer Zylinder) befindet sich die Blutprobe in einem zylindrischen Behälter, in dem ein zylindrischer Drehkörper angebracht ist. Der Spalt zwischen den beiden gegeneinander rotierenden Oberflächen ist im Verhältnis zu den Radien sehr gering, so daß sich die Radien zueinander fast wie 1 : 1 verhalten. Dabei wird die zu ermittelnde Probe nur einer definierten Schergeschwindigkeit ausgesetzt (46, 47, 49).

Die in dieser Studie durchgeführten Vollblutviskositäts-Messungen wurden mit dem Rotationsviskosimeter Low Shear 30 der Firma Contraves durchgeführt. Die zu bestimmende Blutprobe wurde vor dem Meßvorgang durch vorsichtiges Klippen des Röhrchens (um eine eventuelle Phasentrennung auszuschließen) sorgsam durchmischt; anschließend wurde 1 ml Vollblut mittels einer automatischen Pipette unter Vermeidung des Einbringens störender Luftblasen in den gereinigten äußeren Zylinder eingefüllt, der von einem thermostatregulierten Wassermantel zur Einhaltung der Temperaturkonstanz (37°C) umgeben ist. Der etwa 0,7 ml aufnehmende Messbecher

dreht sich mit exakt vorgegebener Geschwindigkeit, während der in der Blutprobe eingesetzte Zylinder als Meßvorrichtung dient. Dieser innere zylindrische Drehkörper muß vor dem Einbringen in die Blutprobe zentriert werden. Gemäß dem Vorschlag von Matral (86) wurde der innere Zylinder dreimal auf und ab bewegt. Die Viskosität der Blutprobe bewirkt nun, daß Drehkräfte auf den in der Probe frei beweglichen Drehkörper übertragen werden und diesen dadurch in Rotationsbewegung versetzen. Es wird eine definierte Schergeschwindigkeit (Bereich von $0,02 - 120 \text{ s}^{-1}$) vorgegeben, wobei sich daraufhin der äußere Zylinder mit exakter Rotationsgeschwindigkeit in Bewegung setzt. Diesen Drehkräften wirkt jedoch ein im Gerät eingebauter Elektromagnet entgegen, der bewirkt, daß der innere Zylinder (= Drehkörper) trotz freier Beweglichkeit und trotz der Rotation des Meßbechers (der die Blutprobe enthält) völlig unbewegt bleibt. Im Meßsystem selbst finden also keine Bewegungen statt und es treten auch keine Reibungsverluste auf. Die Kraft, die dabei aufgewendet werden muß, den Drehkörper an der Rotation zu hindern, dient als Maß für die durch Vorgabe der Schergeschwindigkeit verursachte Schubspannung (46, 47, 124). Bei der vorliegenden Studie wurden die Schergeschwindigkeiten $D1 = 0,696 \text{ s}^{-1}$, $D2 = 2,375 \text{ s}^{-1}$ und $D3 = 94,55 \text{ s}^{-1}$ gewählt, wobei bei den ersten beiden Geschwindigkeiten der jeweilige Maximalwert der Schubspannung, bei der dritten Messung der jeweilige nach 10 sec. festgehalten wurde. Mit Hilfe entsprechender Proportionalitätsfaktoren konnte direkt die Vollblutviskosität berechnet werden:

$$\text{Vollblutviskosität} \quad B\eta_1 = \text{Ablesewert} \times 1,876$$

$$\text{Vollblutviskosität} \quad B\eta_2 = \text{Ablesewert} \times 0,694$$

$$\text{Vollblutviskosität} \quad B\eta_3 = \text{Ablesewert} \times 0,069$$

Da die Vollblutviskosität sowohl von den Strömungskräften (hier von den jeweiligen Schergeschwindigkeiten) als auch von dem individuellen Hämatokritwert abhängt (es besteht ein exponentieller Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und der Viskosität), wurden die Werte sowohl für den nativen als auch für den standardisierten Hämatokrit von 45% angegeben. Dabei wurden die Größen durch folgende Formel erstellt (85):

$$B\eta (45\%) = (B\eta/P\eta)^{45/Hkt} \times P\eta$$

$$\begin{aligned} B\eta (45\%) &= \text{Blutviskosität bei Hkt} = 45\% \\ Hkt &= \text{Hämatokritwert des Probanden} \\ B\eta &= \text{gemessene Vollblutviskosität} \\ P\eta &= \text{gemessene Plasmaviskosität} \end{aligned}$$

Die drei verschiedenen Messungen wurden dreimal durchgeführt und aus den erzielten Werten jeweils der Mittelwert berechnet.

2.2.2. Erythrozytenaggregation

Die Erythrozytenaggregation bestimmt in entscheidendem Maße die Fließ Eigenschaften des Blutes und trägt einen wesentlichen Teil zum nicht-newtonschen rheologischen Verhalten von Blut bei. Dabei kommt es beson-

ders dann zur Brückenbildung zwischen den Erythrozyten, wenn die Strömung verlangsamt ist, also bei Stase bzw. Prästase. Zur Quantifizierung dieses rheologisch wichtigen Parameters sind nun einige Methoden eingeführt worden:

- 1) Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
- 2) Viskosimetrische Bestimmung der Erythrozytenaggregation
- 3) In vivo Methoden (Vitalmikroskopisch)
- 4) Photometrische Methode

ad 1):

Die BSG oder Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist als Screening-methode in der medizinischen Diagnostik als Schnelltest weit verbreitet. Dabei weist antikoagulliertes Blut im stehenden Zustand eine Phasentrennung von zellulären Elementen und Blutplasma auf. Der Nachteil dieser einfachen Messung (Jewelliger Wert nach 1 bzw. 2 Stunden ablesbar) liegt darin, daß bei ihrer Durchführung nicht spezifisch nur die Erythrozytenaggregation, sondern auch andere Variablen (wie z.B. die Erythrozytenflexibilität, die Plasmaviskosität, die Erythrozytenkonzentration, die elektrische Ladung der Erythrozyten) miteinfaßt werden und somit keine selektive Messung der Erythrozytenaggregation möglich ist (35, 39).

ad 2):

Bei niedrigen Schergeschwindigkeiten wird vor allem durch die Erythrozytenaggregation eine starke Viskositätszunahme beobachtet. Werden nun rechnerisch die weiteren Variablen, wie Hämatokrit und Plasmaviskosität eliminiert, so steht die Vollblutviskosität in direkter Beziehung zur Aggregation (als Voraussetzung gilt jedoch die Messung im niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich) (14, 16).

ad 3):

Die direkte Beobachtung der Erythrozytenaggregate durch ein Mikroskop stellt eine weitere, jedoch zeitaufwendige Methode dar (72).

ad 4):

Grundlage für diesen Meßvorgang ist die Tatsache, daß die Aneinanderlagerung der roten Blutkörperchen in stehendem Blut von einer charakteristischen, hochgradig reproduzierbaren Abnahme der optischen Dichte begleitet wird, oder anders ausgedrückt: die Lichtdurchlässigkeit (= Transmission) von Blut steht in direktem Zusammenhang mit dem Aggregations- und Desaggregationsvermögen der Erythrozyten.

Anhand von Beobachtungen im Rheoskop konnte demonstriert werden, daß die Aggregate bei hohen Schergeschwindigkeiten ($D > 500 \text{ s}^{-1}$) aufgelöst werden

und sich nach Stoppen der Scherkraft erneut aneinander legen (je nach Aggregationsneigung in 1 bis 60 Sekunden). Währenddessen steigt die Intensität des durch die Blutprobe fallenden Lichtes exponentiell an (72).

Die in dieser Studie durchgeführten Messungen wurden nach der Methode Schmid-Schönbein (110) mit dem Erythrozyten-Aggregometer (Hersteller: Fa. Myrenne, 5106 Rötgen, Steffengasse 9) durchgeführt; dieses Gerät basiert auf dem oben beschriebenen Prinzip und erfaßt bei verschiedenen Schergraden die unterschiedliche optische Dichte des Blutes.

Zu Beginn der Messung wurde der Leerwert bei nicht gefüllter Kammer als Referenzwert für die eingestrahlte Intensität ermittelt. Anschließend wurde die Kegel-Platte-Kammer mit 30 µl heparinisiertem Vollblut gefüllt und einem konstanten Schergrad von $D = 660 \text{ s}^{-1}$ für 1 Minute ausgesetzt (dabei rotierte der Kegel). Die hierbei auftretenden Scherkräfte desaggregierten die Erythrozyten in der Probe vollständig. Nach 1 Minute wurde die Scherung abrupt gestoppt, nun überwiegen wieder die zusammenballenden Kräfte und die Aggregation beginnt wieder. Durch Aggregation bei Stase entstehen in der dünn-schichtigen Blutprobe Plasmalücken, welche die Probe zunehmend transparenter machen. Eine lichtemittierende Diode (LED) sendet durch die die Probe beinhaltende transparente Meßkammer Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von 900 nm. Das transmittierte Licht wird anschließend von einer Sammellinse gebündelt und fortwährend durch eine Photodiode registriert. Die Intensität nimmt in einer etwa exponentiellen Funktion der Zeit zu.

Das Gerät berechnet die Fläche unter der Exponentialkurve und gibt nach 1 Minute einen dimensionslosen Aggregationswert an. Dieser wird sowohl von der Größe der Aggregate als auch von der Geschwindigkeit der Aggregatbildung beeinflusst.

Die Stärke der Erythrozytenaggregation wird als Mittelwert nach viermaliger Messung derselben Probe angegeben, wobei nicht jeweils neu eingefüllt, sondern ein und dieselbe Probe viermal bestimmt wurde.

2.2.3. Erythrozytenflexibilität (EF)

Im Bereich der Mikro-zirkulation müssen Erythrozyten ihren Weg durch Kapillaren bahnen, deren Durchmesser (bis zu 3 µm) kleiner ist als ihr eigener Ruhedurchmesser (ca 7,5 µm). Um nun eine Sauerstoffversorgung auch in den Endstromgebieten zu gewährleisten, muß sich der Erythrozyt verformen können (78, 104).

Die meßtechnische Erfassung der "Erythrozytenflexibilität" (EF) wird unter den Rheologen lebhaft diskutiert. Die EF hängt von mehreren Faktoren ab, wobei man sich über den Einfluß dieser Teilfaktoren auf die verschiedenen Methoden noch nicht vollkommen einig ist.

In den letzten Jahrzehnten wurden unterschiedliche Meßmethoden entwickelt, die diese Phänomene näher zu erfassen versuchen, wobei die Filtrationstechniken in der klinischen Forschung zweifellos am weitesten verbreitet sind. Das in dieser Arbeit verwendete Meßprinzip geht auf die Methode von Dodds/Dormandy (26) zurück:

Dabei werden die Erythrozyten gezwungen, durch Poren zu fließen, deren Durchmesser (5 µm) kleiner ist als ihr Eigendurchmesser (7,5 µm Ruhedurchmesser). Voraussetzung für den Durchtritt ist die Verformbarkeit der roten Blutkörperchen. Mit diesem "künstlichen" System werden ähnliche

Situationen wie in vivo geschaffen, in denen die Kapillaren Durchmesser zwischen 5 und 7 μm aufweisen. Dabei kann nun bei konstantem Filtrationsdruck der resultierende Fluß oder bei gleichbleibendem Durchfluß (Volumen) der entsprechende Druck gemessen werden.

Das Problem dieser Methode liegt darin, daß während des Filtrationsvorganges die Poren durch verschiedene Partikel wie Leukozyten, Proteine, Plättchenaggregate etc. verlegt werden können. Deshalb müssen vor dem eigentlichen Meßvorgang diese Störfaktoren herausgefiltert werden. Um eine wünschenswerte Reproduzierbarkeit der einzelnen Werte zu erzielen, ist es wichtig möglichst identische Filter in Bezug auf die Porengeometrie (Durchmesser und Länge) und -dichte zu wählen. Außerdem dürfen die auftretenden Filtrationsdrücke nicht zu hoch sein, um eine eventuelle Hämolyse zu vermeiden und der in-vivo Situation zu entsprechen.

In dieser Arbeit diente als Filtervorrichtung ein modifizierter Nucleopore-Membran-Halter (Hersteller: General Electric Company, California) der auf ein Reagenzglas, in welches das Filtrat abtropfte, plaziert wurde. Die verwendeten Nucleopore-Filter hatten einen nominalen Durchmesser von 5 μm , eine Dicke von 10 μm , die mittlere Porendichte betrug 4×10^9 Poren / cm^2 . Alle verwendeten Filter wurden aus der gleichen Charge gewählt. Der Filtrationsdruck baute sich durch den hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule im Filterhalter auf und nahm entsprechend der abnehmenden Menge gleichfalls kontinuierlich an Schubspannung (von 10 bis 0 Pasqual) ab.

Im folgenden sei nun der eigentliche Meßvorgang erklärt:

Die venöse Blutprobe (10 ml) wurde mit 3500 g 15 Minuten lang zentrifugiert. Daraufhin wurde eine 5%-ige Erythrozytenlösung (höherprozentige Suspensionen führen zu einer gestelgerten Erythrozytenaggregation, die die Poren blockieren können) hergestellt, indem in ein bereitstehendes Röhrchen 3 ml Plasma vom zentrifugierten Abstand und 4 Tropfen Erythrozytenkonzentrat (aus der Mitte der Erythrozytensäule) mittels einer Elnmalpipette gegeben und anschließend gut durchgemischt wurden. Nun wurde 1 ml dieser hergestellten 5%-igen Suspension in ein separates Röhrchen als Blindwert gegeben, während 1 ml dieser Mischung nach Bereitstellung der Filtervorrichtung in den Filterhalter abpipettiert wurde und damit die Filtration in Gang setzte. Nach genau 60 Sekunden wurde der Filterhalter wieder vom Reagenzglas genommen, um den Filtrationsvorgang zu beenden.

Der gleiche Vorgang wurde mit einer zweiten 1 ml Probe unter den identischen Bedingungen wiederholt. Abschließend wurden die beiden Filtrate und der unbehandelte Milliliter (= Blindwert) mit je 10 ml Aqua destillata hämolysiert und die Extinktionswerte (also der Hb-Gehalt) dieser Hämolysate mittels eines Eppendorf-Photometers (Wellenlänge 540 nm) bestimmt.

Zur Errechnung des Filtrationsindex wurden die beiden Filtrathämolysate arithmetisch gemittelt.

Aus der Formel

$$\frac{\text{Anzahl filtrierter Erythrozyten}}{\text{Gesamtzahl der Erythrozyten}} = \frac{\text{Extinktion des Filtrats}}{\text{Extinktion des Blindwertes}} = FI$$

ergibt sich der sogenannte Filtrationsindex (FI). Dieser bringt zum Ausdruck wieviele der Erythrozyten der 1 ml-Suspensionslösung tatsächlich durch den Filter hindurchgetreten sind.

2.2.4. Plasmaviskosität

Da das Suspensionsmedium der Erythrozyten Plasma ist, spielt seine Viskosität eine wichtige Rolle in der Blutfluidität. Plasma ist eine newtonsche Flüssigkeit und ist deshalb weitgehend unabhängig von den Scherbedingungen bezüglich seiner einzelnen Viskositätswerte (29).

Die klassische Methode zur Erfassung der Viskosität newtonscher Flüssigkeiten ist die Kapillarviskosimetrie, welche die Grundlage für die hier verwendete Meßmethode (68) darstellt: Harkness Viscometer (Hersteller: Fa. Coulter Electronics Ltd.).

Hierbei wird ein konstantes Volumen der zu testenden Plasmasubstanz von einem konstanten Quecksilberdruck (maximale Schergeschwindigkeit $D_{max} = 660 \text{ s}^{-1}$) über ein System kommunizierender Röhrchen durch eine Kapillare mit einem Durchmesser von 0,30 mm und einer Länge von 20 cm getrieben. Dabei wird die für die Passage benötigte Zeit (= die Zeit, in der sich ein Quecksilbermeniskus in einer Glasröhre von einer Meßelektrode zu einer zweiten bewegt) bis auf 1/100 Sekunde genau bestimmt. Diese Zeit ist außer der vom Wasserbad vorgegebenen Temperatur (37°C) nur von der Viskosität der jeweiligen Flüssigkeit abhängig.

Zu Beginn des Meßvorgangs wurde die Viskosität von Aqua destillata (1 ml) als Standard nach 2 Minuten Aufwärmzeit (37°C) bestimmt (Jewells 4 Werte). Anschließend wurde das benötigte Plasma (1 ml) erneut durch Zentrifugation (3600 g, 10 min) gewonnen und dann in dem Wasserbad innerhalb von 2 Minuten auf physiologische Körpertemperatur (37°C) erwärmt. Die Messungen wurden gleichfalls 4-fach durchgeführt.

Abschließend wurde über die 4 Werte arithmetisch gemittelt und die Viskosität nach folgender Formel berechnet:

$$\eta_{\text{absolut}} = \eta_{\text{relativ}} \times (H_2O)\eta_{\text{absolut}}, \text{ wobei } \eta_{\text{relativ}} = \frac{t_{\text{Plasma}}}{t_{H_2O}}$$

η_{absolut} = Plasmaviskosität der Probe

$(H_2O)\eta_{\text{absolut}}$ = Viskosität von Wasser bei 37°C = 0,692 (mPa x s)

t_{Plasma} = Passagezeit Plasma

t_{H_2O} = Passagezeit Wasser

Nach jedem Meßvorgang wurde die Kapillare gründlich mit Aqua destillata durchgespült.

2.2.5. Hämatokrit

Nach der Bestimmung der Vollblutviskosität wurde aus dem äußeren Zylinder des Contraves-Gerätes mittels einer dünnwandigen Glaskapillare Vollblut entnommen, mit Kitt verschlossen und nun 15 Minuten lang mit 3500 g zentrifugiert.

Der Hämatokritwert errechnete sich aus dem Verhältnis der Gesamtlänge der Flüssigkeitssäule (Erythrozyten + Plasma) und der Länge der Erythrozytensäule. Dieser Hämatokritwert wurde auch zur Errechnung der relativen Vollblutviskositätswerte (Hkt 45%) hinzugezogen.

Tabelle 9 zeigt das bei jedem Patienten erstellte hämorheologische Profil:

Tabelle 9: Hämorheologisches Profil

Parameter	Abkürzung	Dimension	Technik und Geräte
Vollblutviskosität 1 (D1 = 0,695 s ⁻¹)	nB η 1, stB η 1	mPa x s	Rotationsviskosimeter Low Shear 30 Contraves (37°C)
Vollblutviskosität 2 (D2 = 2,37 s ⁻¹)	nB η 2, stB η 2	mPa x s	Rotationsviskosimeter Low Shear 30 Contraves (37°C)
Vollblutviskosität 3 (D3 = 94,5 s ⁻¹)	nB η 3, stB η 3	mPa x s	Rotationsviskosimeter Low Shear 30 Contraves (37°C)
Erythrozyten- aggregation	EA	ohne	Myrenne Aggregometer
Erythrozyten- filterabilität	EF	ohne	Filtrationsverfahren nach Dodds, Dormandy
Plasmaviskosität	P η	mPa x s	Harkness-Kapillar Viskosimeter (37°C)
Hämatokrit	Hkt	%	Mikrohämatokrit- zentrifuge

Legende:

nB η = native Vollblutviskosität
stB η = standardisierte Vollblutviskosität auf einen
Hämatokritwert von 45%

2.3. Dokumentation und Statistik

Die statistische Auswertung (130) erfolgte bei Normalverteilung der Einzeldaten über Mittelwertsvergleich mittels t-Test (nach Student) und bei der Wiederholergruppe mit Hilfe des paarweisen t-Testes zur Minimierung der interindividuellen Unterschiede. Das Signifikanzniveau entspricht der allgemeinen akzeptierten Konvention:

$0,10 < p < 0,05$	:	nicht signifikant (n.s.)
$0,01 < 0,05$	:	* "schwach signifikant"
$0,001 < 0,01$	:	** "einfach signifikant"
$p < 0,001$	:	*** "hoch signifikant"

In den Tabellen werden die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen als Summe der einzelnen Meßwerte (SEM) angegeben. Das Ausmaß meßbarer Verbundenheit für bestimmte Parameter wurde mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt, wobei für den Korrelationskoeffizienten (r) folgende Grenzen galten:

$r > 0,8$	gut - sehr gute Korrelation
$r > 0,6 - 0,8$	mittel-gute "
$r > 0,4 - 0,6$	schwach - mittel "
$r < 0,3$	keine Korrelation

In den folgenden Tabellen werden die Mittelwerte $\bar{x}$, deren Standardabweichungen $\pm$ SEM (= Standard Error of the Mean), die Differenz (in Prozent), der t-Wert, die Irrtumswahrscheinlichkeit p und das Signifikanzniveau zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe angegeben. In den entsprechenden Abbildungen sind die Mittelwerte $\bar{x}$ und deren Standardabweichungen $\pm$ SEM in Prozent angegeben, wobei die Werte der Kontrollgruppe (als unstraffiertes Säulendiagramm wiedergegeben) mit 100 Prozent als Basis gegenüber den pathologischen Werten (straffierte Säule) festgelegt werden.

D Ergebnisse

1. Querschnittstudie

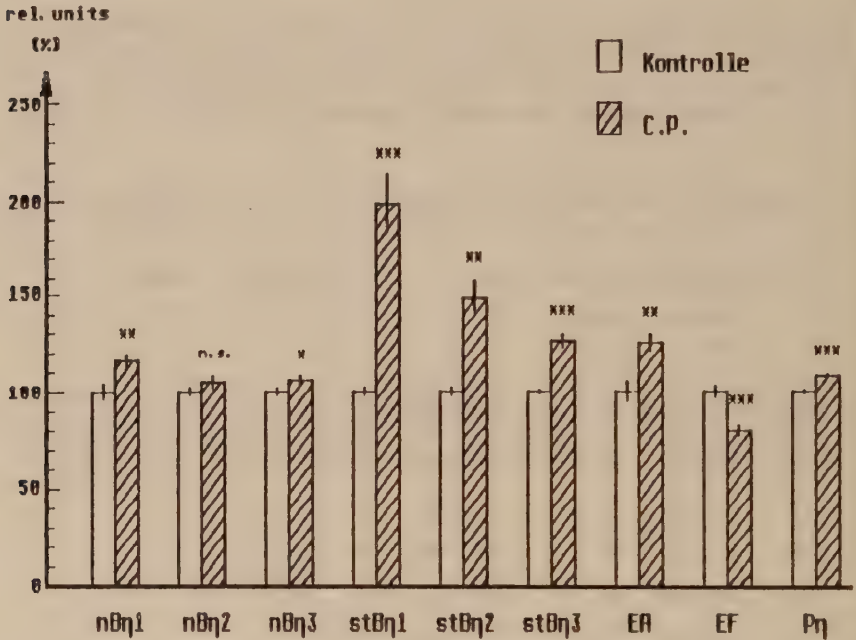
1.1. Hämorheologische Parameter

Tabelle 10: Vergleich aller Patienten mit dem Kontrollkollektiv (gesamt)

Parameter	Kontrollgruppe n = 20 Mittelwert ± SEM	Patienten n = 46 Mittelwert ± SEM	Differenz in %	t-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
nBq1	25,57 ± 1,05	29,74 ± 0,87	+(18,29 ± 5,86)%	2,79	6,8 · 10 ⁻⁴	**
nBq2	14,66 ± 0,35	15,33 ± 0,45	+(4,62 ± 3,96)%	0,93	3,5 · 10 ⁻⁴	n.s.
nBq3	4,46 ± 0,08	4,73 ± 0,07	+(6,05 ± 2,58)%	2,08	3,9 · 10 ⁻³	*
stBq1	29,84 ± 0,72	59,18 ± 4,61	+(98,20 ± 23,60)%	4,16	2,5 · 10 ⁻⁴	***
stBq2	16,88 ± 0,46	25,06 ± 1,56	+(48,50 ± 14,20)%	3,40	1,4 · 10 ⁻³	**
stBq3	4,79 ± 0,06	6,08 ± 0,16	+(26,90 ± 5,20)%	5,20	2,9 · 10 ⁻⁶	***
BA	13,66 ± 0,62	17,20 ± 0,60	+(25,90 ± 7,40)%	3,53	1,1 · 10 ⁻³	**
EP	0,72 ± 0,02	0,59 ± 0,02	-(18,00 ± 14,80)%	3,76	6,3 · 10 ⁻⁴	***
Pq	1,22 ± 0,01	1,32 ± 0,01	+(8,39 ± 1,73)%	4,84	5,9 · 10 ⁻⁵	***
Hkt	42,70 ± 0,64	37,99 ± 0,71	-(11,00 ± 2,70)%	4,03	3,2 · 10 ⁻⁴	***

Zeichenerklärung: ± bedeutet Anstieg bzw. Abfall in Prozent gegenüber der Kontrollgruppe

Abbildung 3:



Legende: Vergleich der Patienten mit dem Kontrollkollektiv (gesamt)

Wie aus der Tabelle 10 zu ersehen ist, ergab sich im Vergleich des Gesamtkollektivs mit der Kontrollgruppe eine signifikante Differenz der erzielten hämorheologischen Werte. Die Vollblutviskositäten aller drei verschiedenen Schergeschwindigkeiten (sowohl die nativ als auch die standardisierten Werte) waren gegenüber der Kontrollgruppe stark erhöht; lediglich die native Vollblutviskosität (nBη2) wies keine signifikante Steigerung auf. Das Aggregationsvermögen der Erythrozyten war bei den Patienten ebenfalls signifikant verstärkt. Die Erythrozytenflexibilität wies bei den cP-Patienten eine signifikante Reduktion auf, während die Plasmaviskosität stark signifikant erhöht war. Der Hämatokritwert war bei den Rheumapatienten signifikant erniedrigt. Die numerische größte Differenz zeigt stBη1.

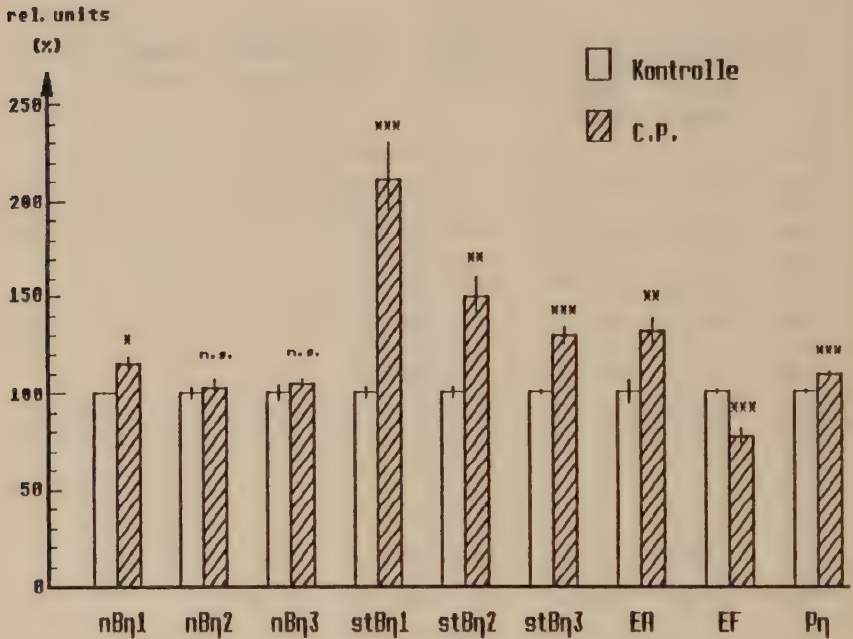
Um einen eventuellen geschlechtsspezifischen Unterschied herauszuarbeiten, wurden die Werte beider Geschlechter getrennt und mit dem entsprechenden Kontrollkollektiv verglichen.

Tabelle 11: Vergleich aller weiblichen cP-Patienten mit dem weiblichen Kontrollkollektiv

Parameter	Kontrollgruppe n = 14 Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SD}$	Patienten n = 29 Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SD}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswah- rscheinlich- keit p	Signifikanz- niveau
nBq1	24,11 $\pm$ 1,31	27,81 $\pm$ 0,89	+(15,35 $\pm$ 7,27)%	2,35	2,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
nBq2	14,13 $\pm$ 0,41	14,62 $\pm$ 0,57	+(2,76 $\pm$ 5,03)%	0,44	6,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq3	4,34 $\pm$ 0,09	4,54 $\pm$ 0,08	+(4,61 $\pm$ 3,01)%	1,45	1,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq1	30,46 $\pm$ 0,93	64,14 $\pm$ 5,88	+(110,6 $\pm$ 28,01)%	3,94	5,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
stBq2	17,42 $\pm$ 0,68	24,03 $\pm$ 1,97	+(49,4 $\pm$ 16,61)%	2,97	6,1 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
stBq3	4,82 $\pm$ 0,07	6,22 $\pm$ 0,21	+(29,1 $\pm$ 6,51)%	4,45	1,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
BA	12,92 $\pm$ 0,73	16,92 $\pm$ 0,79	+(30,9 $\pm$ 9,81)%	3,17	3,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
BP	0,74 $\pm$ 0,02	0,67 $\pm$ 0,02	-(22,3 $\pm$ 6,61)%	4,01	4,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Pq	1,22 $\pm$ 0,01	1,33 $\pm$ 0,01	+(9,44 $\pm$ 1,93)%	4,89	7,9 $\cdot$ 10 ⁻⁶	***
Hkt	41,57 $\pm$ 0,7	36,23 $\pm$ 0,75	-(12,80 $\pm$ 2,91)%	4,48	1,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***

Zeichenerklärung: siehe Tab. 10

Abbildung 4:



Legende: Vergleich aller weiblichen cP-Patienten mit dem weiblichen Kontrollkollektiv

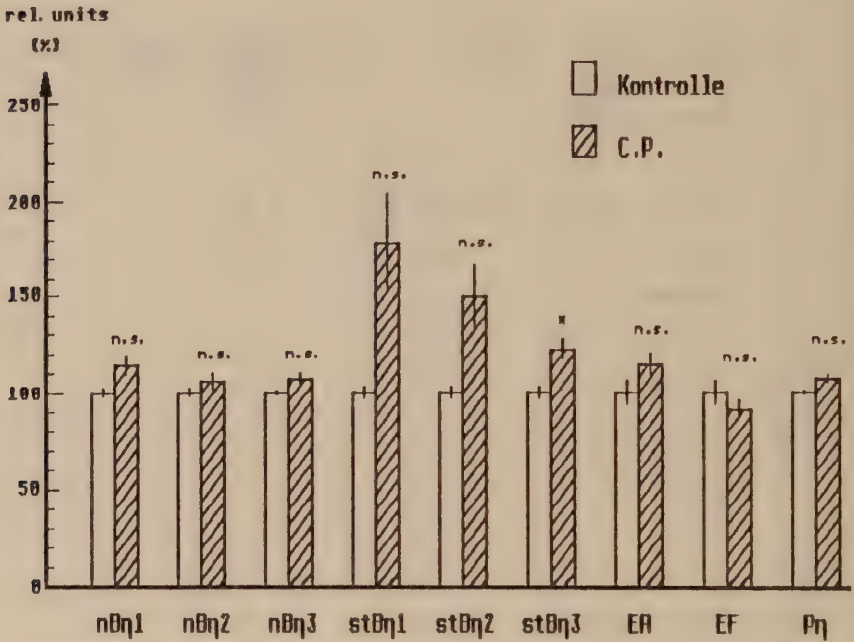
Bei der weiblichen Gruppe ($n = 29$) bestätigen sich die Ergebnisse mit denen des Gesamtkollektivs, d. h. die hämorheologischen Werte bei den weiblichen Patienten wiesen in allen hämorheologischen Parametern hoch signifikante Unterschiede zu der weiblichen Kontrollgruppe auf, nur die beiden nativen Vollblutviskositätswerte ($nB\eta_2$ und $nB\eta_3$) differierten nicht von denen der Normalgruppe.

Tabelle 12: Vergleich aller männlichen cP-Patienten mit dem männlichen Kontrollkollektiv

Parameter	Kontrollgruppe n = 8 Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Patienten n = 17 Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
nBq1	28,98 $\pm$ 0,48	33,08 $\pm$ 1,49	+(13,92 $\pm$ 6,54)%	1,59	1,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq2	15,88 $\pm$ 0,33	16,72 $\pm$ 0,82	+(6,26 $\pm$ 4,44)%	0,77	4,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq3	4,76 $\pm$ 0,07	5,10 $\pm$ 0,13	+(7,21 $\pm$ 3,24)%	1,51	1,4 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq1	28,41 $\pm$ 0,86	50,72 $\pm$ 7,2	+(79,0 $\pm$ 44,0)%	1,81	8,1 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq2	16,61 $\pm$ 0,42	23,41 $\pm$ 2,67	+(50,0 $\pm$ 28,1)%	1,76	8,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq3	4,72 $\pm$ 0,12	5,83 $\pm$ 0,22	+(23,5 $\pm$ 8,4)%	2,80	1,1 $\cdot$ 10 ⁻³	*
RA	15,39 $\pm$ 0,96	17,69 $\pm$ 0,90	+(15,0 $\pm$ 10,7)%	1,40	1,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EP	0,68 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,03	-(8,7 $\pm$ 9,2)%	0,94	3,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Pq	1,21 $\pm$ 0,01	1,30 $\pm$ 0,02	+(6,7 $\pm$ 3,5)%	1,92	6,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Hkt	45,33 $\pm$ 0,49	40,99 $\pm$ 1,14	-(9,6 $\pm$ 4,4)%	2,30	3,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*

Zeichenerklärung: Siehe Tab. 10

Abbildung 6:



Legende: Vergleich aller männlichen Patienten mit dem männlichen Kontrollkollektiv

Bei dem männlichen Patientengut war lediglich bei der Vollblutviskosität mit hoher Schergeschwindigkeit ($D3 = 94,6 \text{ s}^{-1}$) und dem Hämatokrit ein signifikanter Unterschied festzustellen, während bei den übrigen Werten nur tendenzielle Veränderungen zu beobachten waren. Die numerischen prozentualen Differenzen sind jedoch ähnlich denen der Gesamtgruppe und denen der weiblichen Gruppe.

1.2. Nicht rheologische Parameter

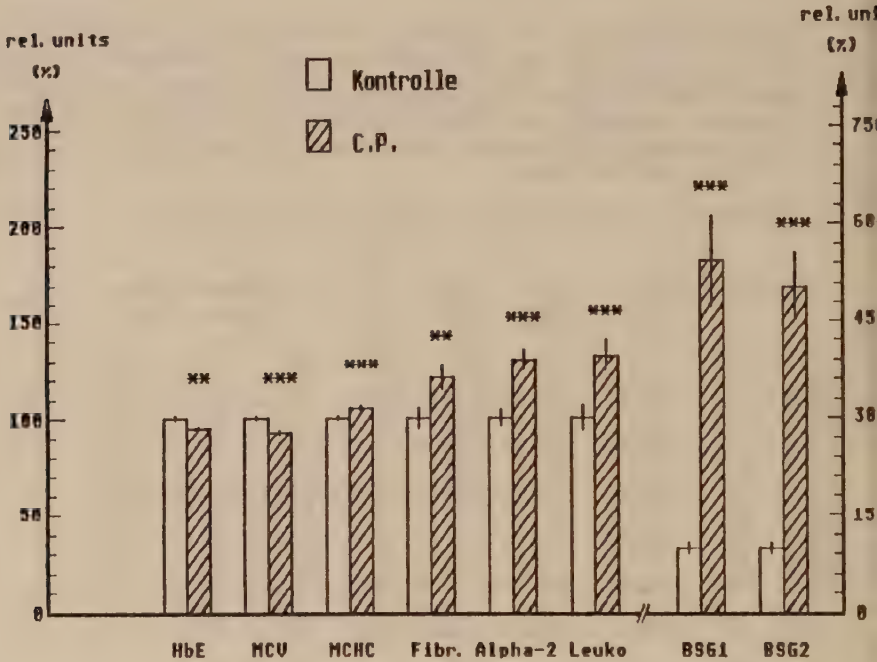
Im Zusammenhang mit der Erstellung eines vollständigen hämorheologischen Status wurden aus den Routinelaborwerten die wichtigsten Labordaten gesammelt und die Differenzen zum Kontrollkollektiv auf Signifikanz geprüft. Da die Normwerte geschlechtsspezifisch sind, wurde auch hier die Trennung eingehalten; als Bezugsgrößen wurden die Normalwerte aus Tabelle 8 herangezogen. Als Kontrolle wurde dieselbe Anzahl wie die der Patienten statistisch zugrunde gelegt.

Tabelle 13: Laborwerte bei cP-Patienten (Gesamtkollektiv)

Parameter	Anzahl n	Patienten Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Kontrolle Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irntumwahr- scheinlich- keit p	Signifikanz- niveau
BSG 1	45	32,46 $\pm$ 4,09	6,0 $\pm$ 0,6	+(441,0 $\pm$ 68,70) %	6,40	2,7 . 10 ⁻⁴	***
BSG 2	45	60,01 $\pm$ 5,98	12,0 $\pm$ 1,2	+(400,7 $\pm$ 50,92) %	7,86	3,2 . 1	***
Hkt	46	39,0 $\pm$ 0,71	verschiedene Werte; kein Vergleich, da Männer und Frauen verschiedene Normwerte				
HGB	46	20,44 $\pm$ 0,42	30,0 $\pm$ 0,29	-(6,20 $\pm$ 1,70) %	3,06	3,2 . 10 ⁻⁴	**
MCV	46	83,77 $\pm$ 1,06	90,0 $\pm$ 1,04	-(6,92 $\pm$ 1,65) %	4,19	2,0 . 10 ⁻⁴	***
MCBC	46	34,69 $\pm$ 0,19	33,0 $\pm$ 0,42	+(5,12 $\pm$ 1,39) %	3,66	7,0 . 10 ⁻⁴	***
Fibrinogen	42	362,7 $\pm$ 17,5	300,0 $\pm$ 15,43	+(20,9 $\pm$ 7,77) %	2,69	8,6 . 10 ⁻⁴	**
Alpha 2	43	9,12 $\pm$ 0,37	7,0 $\pm$ 0,305	+(30,28 $\pm$ 6,80) %	4,42	1,2 . 10 ⁻⁴	***
Leukos	46	9270 $\pm$ 436,5	7000 $\pm$ 442,3	+(32,42 $\pm$ 8,89) %	3,64	7,5 . 10 ⁻⁴	***

Zeichenerklärung: $\pm$ bedeutet Anstieg bzw. Abfall in Prozent gegenüber der Kontrollgruppe.
Anzahl n der Kontrollgruppe an die Anzahl n der Patienten numerisch angeglichen.

Abbildung 6:



Legende: Laborwerte bei cP-Patienten (Gesamtkollektiv)

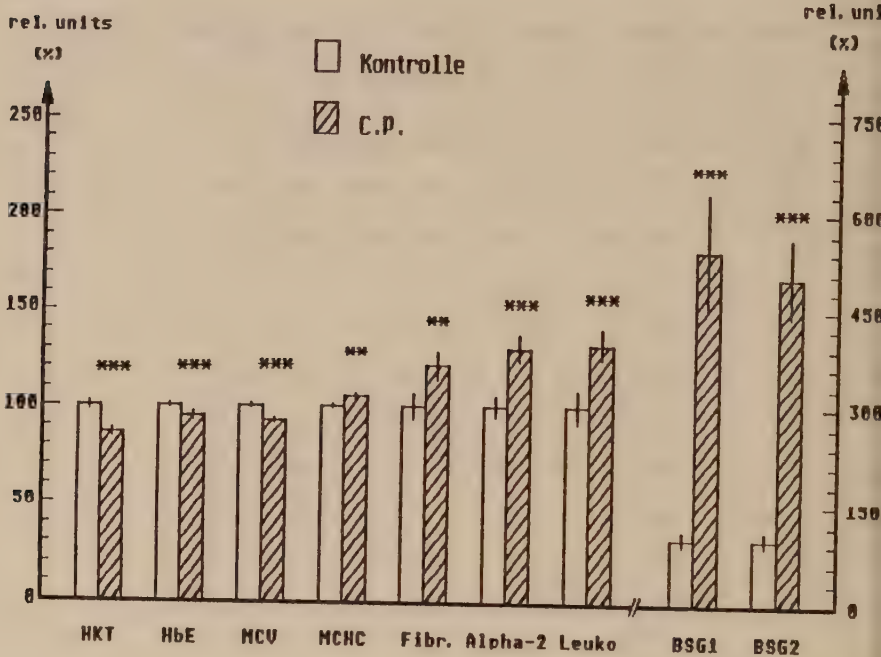
Die hier ermittelten Laborparameter objektivieren neben dem subjektiven Krankheitsgefühl und dem klinischen Untersuchungsbefund (siehe unten) das chronisch-entzündliche Geschehen bei diesem Patientengut. Alle typischen Entzündungszeichen (BSG 1/2, Fibrinogen, Alpha-2-Globulin und Leukozyten) fielen stark pathologisch aus. Die Erythrozytenindices (HbE, MCV und MCHC) wichen ebenfalls stark von der Norm ab und entsprechen dem Befund einer mikrozytären, hypochromen Anämie.

Tabelle 14: Laborwerte bei cP-Patienten (Frauen)

Parameter	Anzahl n	Patienten Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SD}$	Kontrolle Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SD}$	Differenz in %	t-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
BSG 1	29	38,27 $\pm$ 5,37	8,0 $\pm$ 0,74	+(537,83 $\pm$ 90,34) %	5,97	8,5 $\cdot$ 10 ⁻⁶	***
BSG 2	29	70,89 $\pm$ 7,32	12 $\pm$ 1,49	+(489,08 $\pm$ 62,25) %	7,86	5,9 $\cdot$ 10 ⁻⁷	***
Hkt	29	36,23 $\pm$ 0,76	42 $\pm$ 0,93	-(13,73 $\pm$ 2,84) %	4,837	6,8 $\cdot$ 10 ⁻⁶	***
Hb	27	12,43 $\pm$ 0,27	14 $\pm$ 0,37	-(11,2 $\pm$ 3,2) %	3,44	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
HbE	29	27,45 $\pm$ 0,49	30 $\pm$ 0,29	-(8,49 $\pm$ 1,8) %	4,46	1,4 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
MCV	29	82,31 $\pm$ 1,34	90 $\pm$ 0,42	-(8,54 $\pm$ 2,88) %	4,53	1,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
MCHC	29	34,22 $\pm$ 0,25	33 $\pm$ 0,42	+(4 $\pm$ 1,48) %	2,7	9,0 $\cdot$ 10 ⁻³	**
Pe	23	59 $\pm$ 8,07	91 $\pm$ 10,20	-(35,16 $\pm$ 11,4) %	2,45	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
Fibrinogen	27	388 $\pm$ 20,14	300 $\pm$ 19,2	+(29,33 $\pm$ 9,27) %	3,17	2,9 $\cdot$ 10 ⁻³	**
Alpha 2	27	9,5 $\pm$ 0,46	7,0 $\pm$ 0,38	+(35,77 $\pm$ 8,52) %	4,16	3,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Leuko	29	9521 $\pm$ 558	7000 $\pm$ 557	+(36,0 $\pm$ 11,26) %	3,2	2,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***

Zeichenerklärung: siehe Tab. 13

Abbildung 7:



Legende: Laborwerte bei cP-Patienten (Frauen)

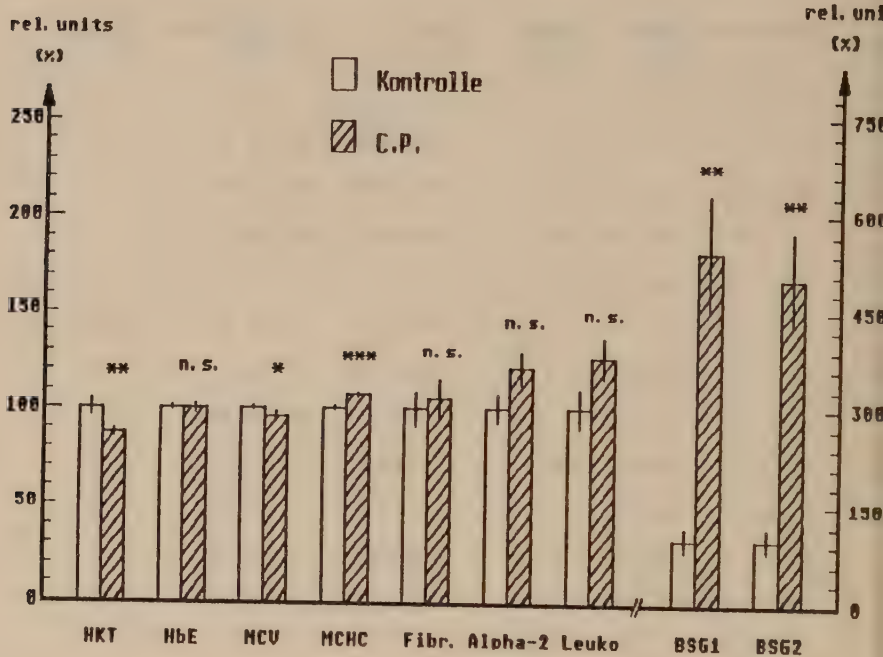
Alle hier ausgewählten Laborwerte zeigten einen hochsignifikanten Unterschied zu den Normwerten (Tabelle 8). Die allgemeinen Entzündungszeichen wie Leukozyten, Alpha 2-Globulin und Fibrinogen waren alle signifikant erhöht. Die sehr hohen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeiten in der ersten und zweiten Stunde kamen dem Bild einer sogenannten "Sturzsenkung" sehr nahe. Der Hämatokrit, das Hämoglobin, der mittlere Hämoglobingehalt und der Eisenspiegel waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

Tabelle 15: Laborwerte bei cP-Patienten (Männer)

Parameter	Anzahl n	Patienten Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Kontrolle Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswahr- schein- lichkeit p	Signifikanz- niveau
BSG 1	16	16 $\pm$ 5,37	6,0 $\pm$ 1,0	+(16,66 $\pm$ 91,03) %	2,92	6,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
BSG 2	16	40,9 $\pm$ 8,68	12,0 $\pm$ 2,0	+(240,83 $\pm$ 74,22) %	3,24	3,1 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
Hkt	17	41,0 $\pm$ 1,14	47,0 $\pm$ 1,7	-(12,76 $\pm$ 4,35) %	2,93	6,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
Hb	17	14,5 $\pm$ 0,44	16 $\pm$ 0,48	-(9,43 $\pm$ 3,88) %	2,3	2,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
HbE	17	30 $\pm$ 0,58	30 $\pm$ 0,29	$\pm$ 0	0	9,9 $\cdot$ 10 ⁻¹	gleich
MCV	17	86,27 $\pm$ 1,61	90 $\pm$ 1,04	-(4,14 $\pm$ 2,12) %	1,95	5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
MCHC	17	35,32 $\pm$ 0,25	33 $\pm$ 0,42	+(7,03 $\pm$ 1,48) %	4,76	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Pe	15	91,53 $\pm$ 12,70	108,6 $\pm$ 18,07	-(18,64 $\pm$ 20,35) %	0,76	20,45	n.s.
Fibrinogen	15	316,5 $\pm$ 30,2	300 $\pm$ 25,8	+(5,20 $\pm$ 12,54) %	-	4,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Alpha 2	16	8,49 $\pm$ 0,59	7,0 $\pm$ 0,50	+(21,28 $\pm$ 11,04) %	1,93	6,1 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Leukos	17	8841 $\pm$ 719	7000 $\pm$ 728	+(26,30 $\pm$ 14,62) %	1,8	7,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

Zeichenerklärung: siehe Tab. 13

Abbildung 8:



Legende: Laborwerte bei cP-Patienten (Männer)

Bei dem männlichen Patientengut wiesen lediglich die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG 1 u. 2), der Hämatokrit und das Hämoglobin einen signifikanten Unterschied auf, während das Alpha-2-Globulin und die Leukozytenwerte eine tendenzielle Erhöhung anzeigten. Der Fibrinogenspiegel war nicht signifikant different. Diese bei der männlichen Rheumagruppe ermittelten Laborparameter wiesen für sich gesehen (ohne Rücksicht auf die Klinik!) im Vergleich zu der weiblichen Gruppe eine geringere entzündliche Aktivität auf.

1.3. Gruppenvergleich zwischen weiblichen und männlichen cP-Patienten

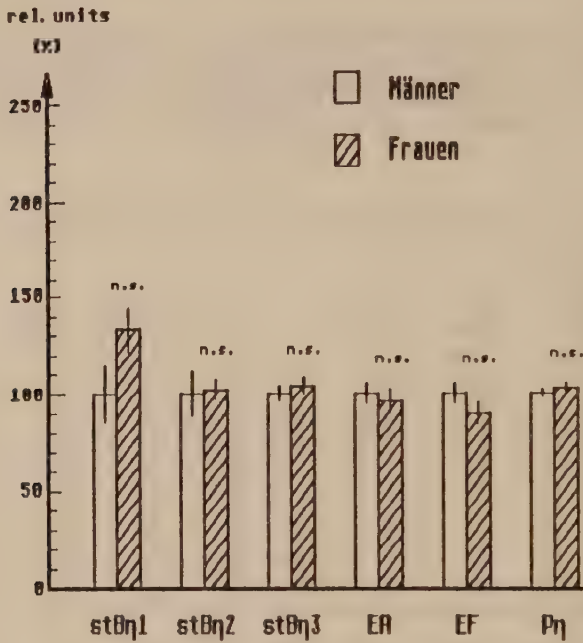
Um einen eventuellen geschlechtsspezifischen Unterschied herauszuarbeiten, wurde ein direkter Vergleich zwischen den weiblichen und männlichen cP-Patienten angestellt; dazu wurde jeweils die Anzahl und der Grad der Prozeßaktivität gemäß Tabelle 6 (11 Patienten aus Stadium 1 und 2 bzw. 6 Patienten aus Stadium 3 und 4) angeglichen.

Tabelle 16: Gruppenvergleich zwischen cP-Patienten Männer - Frauen (n = 17)

Parameter	Frauen Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Männer Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
stBp1	59,84 $\pm$ 5,49	50,72 $\pm$ 7,21	+(17,98 $\pm$ 17,86)%	1,00	3,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBp2	23,92 $\pm$ 1,27	23,41 $\pm$ 2,57	-(2,17 $\pm$ 12,24)%	0,17	8,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBp3	6,05 $\pm$ 0,21	5,83 $\pm$ 0,22	+(2,77 $\pm$ 6,22)%	0,72	4,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EA	17,03 $\pm$ 1,01	17,69 $\pm$ 0,90	-(3,73 $\pm$ 7,64)%	0,48	6,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EP	0,57 $\pm$ 0,03	0,63 $\pm$ 0,03	-(9,52 $\pm$ 6,73)%	1,41	1,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Pn	1,34 $\pm$ 0,02	1,30 $\pm$ 0,02	+(3,07 $\pm$ 2,17)%	1,41	1,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
BSG 1	35,29 $\pm$ 6,15	20,70 $\pm$ 5,19	+(70,48 $\pm$ 38,87)%	1,81	7,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
BSG 2	67,70 $\pm$ 8,76	38,76 $\pm$ 8,42	+(74,66 $\pm$ 31,35)%	2,38	2,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	'
Fibrinogen	406,65 $\pm$ 25,77	319,82 $\pm$ 26,89	+(27,16 $\pm$ 11,64)%	2,23	2,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	'
Alpha 2	9,96 $\pm$ 0,43	8,44 $\pm$ 0,57	+(17,89 $\pm$ 8,45)%	0,35	9,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Leucos	9864,17 $\pm$ 653,8	8841,17 $\pm$ 719,02	+(11,57 $\pm$ 10,99)%	1,06	3,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

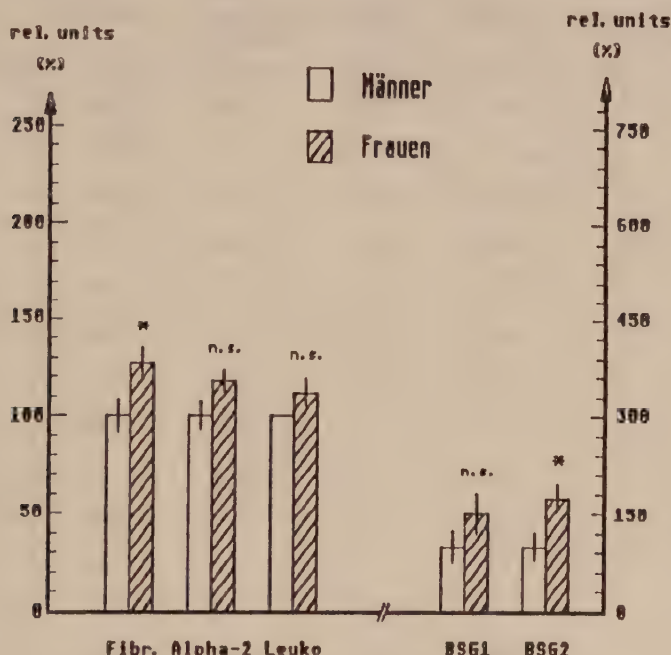
Zeichenerklärung: siehe Tab. 10

Abbildung 9:



Legende: Hämorheologischer Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten (n = 17)

Abbildung 10:



Legende: Laborchemischer Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten (n = 17)

Mit Ausnahme der BSG 2 und des Fibrinogenspiegels konnte bei keinen der aufgestellten Parameter ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied nachgewiesen werden.

1.4 Gruppenvergleich der cP-Patienten im aktiven Schub mit Patienten in der Remissionsphase (n = 46)

Im folgenden Teil der Studie wurde versucht nachzuweisen, ob und in welchem Umfang sich die hämorrheologischen Parameter entsprechend dem Aktivitätsgrad der cP verändern. Dazu wurde das Patientenkollektiv entsprechend dem subjektiven Befinden und dem funktionellen Untersuchungsbefund gemäß den Kriterien aus Tabelle 6 in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe I : Remissionsphase (= nach Chalkins Grad 1 und 2)

Gruppe II : Aktiver Schub (= nach Chalkins Grad 3 und 4)

Tabelle 17: Grad der Prozeßaktivität aller Patienten (n = 46)

laufende Nummer	Geschlecht	Aktivitätsgrad	Punkteschlüssel (score)	Rheumafaktor (Waaler-Rose-Titer)	Medikamente
1	1	2	14	+ 1 : 36	SA + NSA
2	2	1	8	-	Gold
3	1	2	16	+ 1 : 128	SA + NSA
4	1	3	22	+ 1 : 612	-
5	1	3	22	-	SA + NSA
6	1	3	23	+ 1 : 612	SA + NSA + Gold
7	1	2	16	+ 1 : 36	SA
8	2	2	15	-	SA + Gold
9	1	3	24	+ 1 : 36	SA + NSA + Gold
10	1	2	16	-	Resochlin
11	1	3	21	-	SA + NSA
12	2	2	9	-	NSA
13	1	3	22	+ 1 : 64	SA + NSA
14	1	2	16	-	NSA + Gold
15	2	2	15	+ 1 : 36	NSA
16	2	2	11	-	NSA
17	2	3	22	+ 1 : 36	SA + NSA + Gold
18	1	2	13	-	NSA
19	1	3	22	+ 1 : 32	NSA + Gold
20	1	3	25	+ 1 : 64	NSA + Gold
21	1	2	15	+ 1 : 32	NSA + SA + Gold
22	1	2	15	+ 1 : 32	NSA + SA
23	1	2	16	+ 1 : 32	NSA + SA
24	2	2	15	-	Resochlin

laufende Nummer	Geschlecht	Aktivitätsgrad	Punkteschlüssel (score)	Rheumafaktor (Waller-Rose-Titer)	Medikamente
25	1	2	15	+ 1 : 32	NSA + Gold
26	2	2	9	+ 1 : 32	Resochin
27	2	3	21	-	NSA + Resochin
28	1	4	27	+ 1 : 1024	NSA + Resochin
29	2	2	15	+ 1 : 32	Resochin
30	1	2	15	+ 1 : 64	NSA + Gold
31	1	3	22	+ 1 : 64	Resochin
32	1	2	14	+ 1 : 64	NSA
33	1	2	12	-	NSA
34	1	2	14	-	NSA
35	1	2	14	+ 1 : 32	Resochin
36	2	2	12	+ 1 : 32	NSA
37	1	3	26	+ 1 : 1024	NSA + SA + Gold
38	2	3	25	+ 1 : 32	Gold
39	2	3	25	+ 1 : 32	NSA + Gold
40	2	2	13	-	NSA
41	2	3	27	+ 1 : 128	NSA + SA + Gold
42	1	2	13	-	NSA + Gold
43	2	3	27	+ 1 : 32	NSA + SA + Gold
44	2	3	25	+ 1 : 32	NSA + SA
45	1	2	14	+ 1 : 128	NSA
46	1	3	25	+ 1 : 32	NSA + Gold

Legende: Geschlecht: 1 = weiblich 2 = männlich
Aktivitätsgrad: vgl. Tab. 6
Medikamente: SA = steroidales Antirheumatikum
NSA = nichtsteroidales Antirheumatikum

Nachdem entsprechend der jeweiligen Prozeßaktivität jeder Patient einer der beiden Gruppen zugeteilt wurde, konnten die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der hämorheologischen und der laborchemischen Werte ermittelt werden:

Die Gruppe I (= Remissionsphase) setzte sich aus 17 weiblichen und 10 männlichen Patienten, die Gruppe II (= aktiver Schub) aus 12 weiblichen und 7 männlichen Patienten zusammen.

Tabelle 18: Vergleich aller cP-Patienten im aktiven Schub (Gruppe I, n=19) mit Patienten aus der Remissionsphase (Gruppe II, n=27)

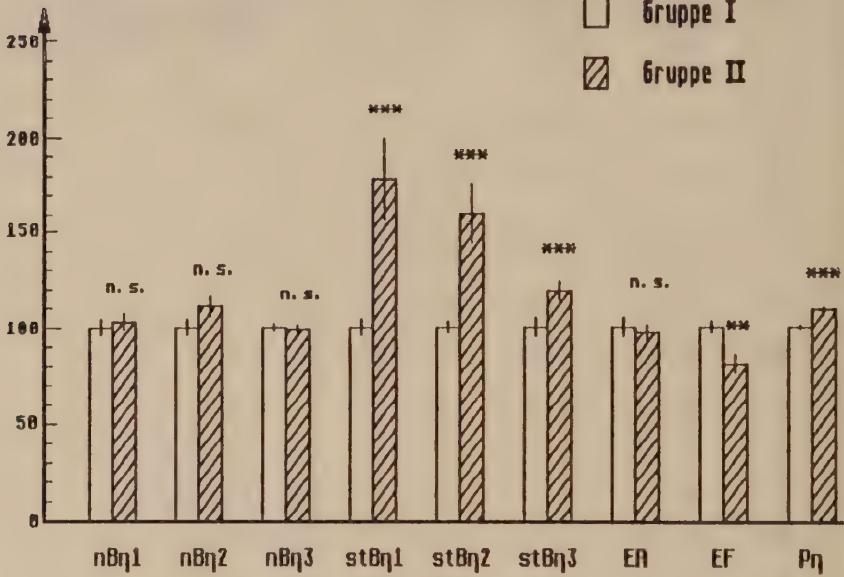
Parameter	aktiver Schub Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Remissionsphase Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irrenwahrs- cheinheit p	Signifikanz- niveau
nBq1	30,17 $\pm$ 1,22	29,43 $\pm$ 1,22	+(- 2,51 $\pm$ 8,04) %	0,41	6,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq2	18,24 $\pm$ 0,75	14,80 $\pm$ 0,54	+(11,23 $\pm$ 6,16) %	1,82	7,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq3	4,70 $\pm$ 0,10	4,75 $\pm$ 0,11	-(- 1,05 $\pm$ 3,28) %	0,32	7,4 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq1	79,59 $\pm$ 9,06	44,82 $\pm$ 1,94	+(77,55 $\pm$ 21,62) %	4,4	2,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
stBq2	32,07 $\pm$ 2,02	20,13 $\pm$ 0,71	+(59,32 $\pm$ 18,0) %	4,49	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
stBq3	8,69 $\pm$ 0,30	5,64 $\pm$ 0,11	+(18,73 $\pm$ 5,88) %	3,67	9,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
BA	18,98 $\pm$ 0,72	17,36 $\pm$ 0,9	-(- 2,18 $\pm$ 7,10) %	0,3	7,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EP	0,52 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,02	-(20,23 $\pm$ 5,59) %	3,4	1,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
Fn	1,39 $\pm$ 0,01	1,27 $\pm$ 0,01	+(9,09 $\pm$ 1,74) %	5,58	2,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
BSC 1	53,94 $\pm$ 8,02	15,96 $\pm$ 2,79	+(238,0 $\pm$ 37,80) %	6,29	6,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
BSC 2	93,15 $\pm$ 7,58	35,07 $\pm$ 5,0	+(165,6 $\pm$ 24,79) %	6,67	3,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Hkt	35,41 $\pm$ 1,14	39,80 $\pm$ 0,75	-(11,03 $\pm$ 3,28) %	3,35	1,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
Fibrinogen	448,3 $\pm$ 22,64	295,9 $\pm$ 4,12	+(51,50 $\pm$ 6,80) %	7,52	1,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Alpha 2	10,50 $\pm$ 0,53	8,07 $\pm$ 0,38	+(30,11 $\pm$ 5,78) %	3,78	7,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Leukos	10059 $\pm$ 903,4	8039 $\pm$ 408,6	+(25,2 $\pm$ 11,17) %	2,25	2,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
Pe	37,77 $\pm$ 5,68	92,46 $\pm$ 9,08	-(59,15 $\pm$ 12,81) %	4,61	1,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Hb	12,19 $\pm$ 0,42	13,89 $\pm$ 0,29	-(12,33 $\pm$ 3,55) %	3,44	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
HbE	27,32 $\pm$ 0,52	29,29 $\pm$ 0,51	-(- 6,72 $\pm$ 2,73) %	2,46	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
MCV	81,19 $\pm$ 1,83	85,59 $\pm$ 1,17	-(- 5,14 $\pm$ 2,42) %	2,12	2,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
MCHC	34,41 $\pm$ 0,36	34,85 $\pm$ 0,22	-(- 1,26 $\pm$ 1,14) %	1,1	2,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 10

Abbildung 11:

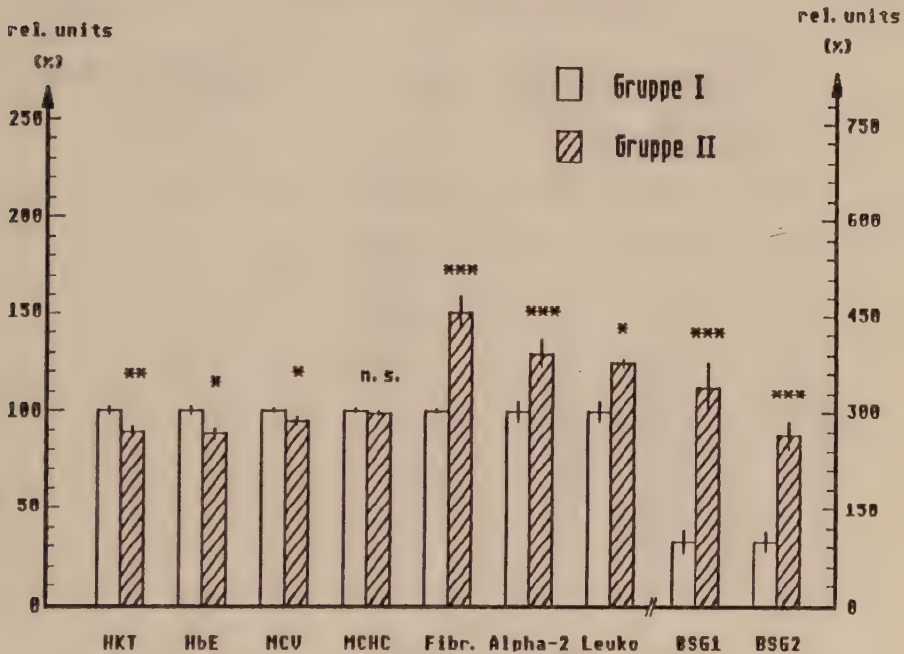
rel. units

(%)



Legende: Hämorheologischer Vergleich zwischen Gruppe I und II

Abbildung 12:



Legende: Laborwerte der Gruppen I und II

Wie aus dieser Tabelle (18) zu ersehen ist, kam es nach Zuordnung in die beiden Gruppen gemäß dem klinischen Krankheitsbefinden zu signifikanten Differenzen der entsprechenden hämorrheologischen und laborchemischen Parameter:

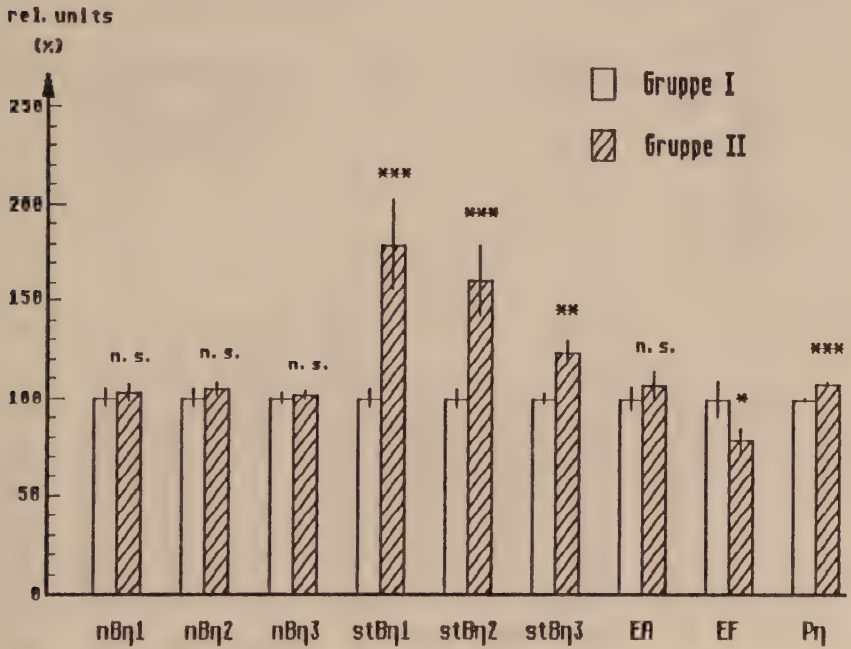
Die standardisierten Vollblutviskositäten (stBn1, stBn2, stn3B) und die Plasmaviskosität (Pn) waren im aktiven Schub hochsignifikant gegenüber der Remissionsphase erhöht, während die Erythrozytenflexibilität in der akuten Phase noch weiter herabgesetzt war. Unverändert blieben die nativen Vollblutviskositäten (nBn1, nBn2, nBn3) sowie die Erythrozytenaggregation. Die laborchemischen Entzündungszeichen (BSG 1, BSG 2, Fibrinogen, Alpha-2-Globulin und Leukozyten) waren ebenfalls während des aktiven Schubes signifikant verändert; die Erythrozytenindices (Hb, HbE, MCV) waren ebenso wie der Hkt und der Eisenspiegel während des akuten Krankheitsgeschehens signifikant vermindert.

Tabelle 19: Vergleich aller weiblichen cP-Patienten im aktiven Schub (Gruppe I, n=12) mit PatientInnen aus der Remissionsphase (Gruppe II, n=17)

Parameter	aktiver Schub Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Remissionsphase Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Urteilswahrscheinlichkeit p niveau	Signifikanz
nBn1	28,29 $\pm$ 1,15	27,47 $\pm$ 1,30	+(2,98 $\pm$ 6,65) %	0,48	6,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBn2	14,21 $\pm$ 0,44	13,56 $\pm$ 2,70	+(4,79 $\pm$ 6,34) %	0,75	4,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBn3	4,59 $\pm$ 0,13	4,50 $\pm$ 0,11	+(2,0 $\pm$ 3,78) %	0,53	6,1 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBn1	86,77 $\pm$ 10,99	48,16 $\pm$ 2,48	+(80,14 $\pm$ 24,64) %	4,0	6,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
stBn2	33,46 $\pm$ 3,69	20,79 $\pm$ 0,94	+(60,97 $\pm$ 19,22) %	3,86	9,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
stBn3	7,0 $\pm$ 0,36	5,66 $\pm$ 0,16	+(23,6 $\pm$ 7,35) %	3,71	1,2 $\cdot$ 10 ⁻³	**
EA	17,14 $\pm$ 1,21	16,06 $\pm$ 0,92	+(6,72 $\pm$ 9,29) %	0,32	9,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EP	0,52 $\pm$ 0,04	0,67 $\pm$ 0,06	-(23,59 $\pm$ 8,95) %	1,98	5,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
Pn	1,40 $\pm$ 0,01	1,29 $\pm$ 0,01	+(8,51 $\pm$ 1,82) %	4,71	9,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
BSG 1	62,33 $\pm$ 7,65	20,94 $\pm$ 3,67	+(197,65 $\pm$ 36,97) %	5,34	6,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
BSG 2	106,83 $\pm$ 7,73	45,64 $\pm$ 6,1	+(134,07 $\pm$ 21,39) %	6,28	1,6 $\cdot$ 10 ⁻³	***
Hkt	31,25 $\pm$ 2,7	38,1 $\pm$ 0,81	-(17,97 $\pm$ 6,43) %	2,79	9,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
Fibrinogen	478,33 $\pm$ 17,27	316,46 $\pm$ 18,35	+(51,15 $\pm$ 8,29) %	6,29	1,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Alpha 2	11,36 $\pm$ 0,58	8,38 $\pm$ 0,45	+(35,56 $\pm$ 8,63) %	4,05	6,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Leukos	10866 $\pm$ 969,79	8570 $\pm$ 579,4	+(26,79 $\pm$ 12,42) %	2,15	9,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
Pe	29,27 $\pm$ 5,97	80,77 $\pm$ 10,05	-(63,76 $\pm$ 16,11) %	3,95	7,5 $\cdot$ 10 ⁻⁴	***
Hb	11,47 $\pm$ 0,37	13,1 $\pm$ 0,25	-(12,44 $\pm$ 3,28) %	3,79	1,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	**
HbE	26,36 $\pm$ 0,67	28,57 $\pm$ 0,63	-(7,73 $\pm$ 2,95) %	2,61	1,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
MCV	78,92 $\pm$ 2,32	84,70 $\pm$ 0,65	-(6,82 $\pm$ 3,0) %	2,27	2,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
MCHC	34,19 $\pm$ 0,56	34,41 $\pm$ 0,22	-(0,63 $\pm$ 1,55) %	0,41	6,8 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

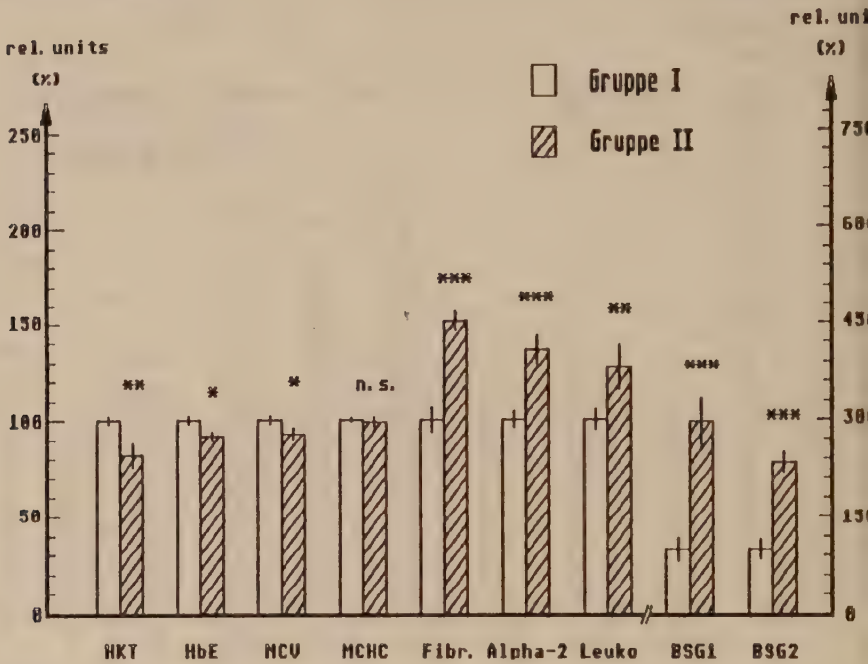
Zeichenerklärung: siehe Tabelle 10

Abbildung 13:



Legende: Hämorheologischer Vergleich zwischen Gruppe I und II (Frauen)

Abbildung 14:



Legende: Laborwerte der Gruppen I und II (Frauen)

Das weibliche Kollektiv wies ebenfalls eine signifikante Änderung der hämorrheologischen (Ausnahme: nBn1-3, EA) und laborchemischen Werte (außer MCHC) im Vergleich beider Gruppen auf.

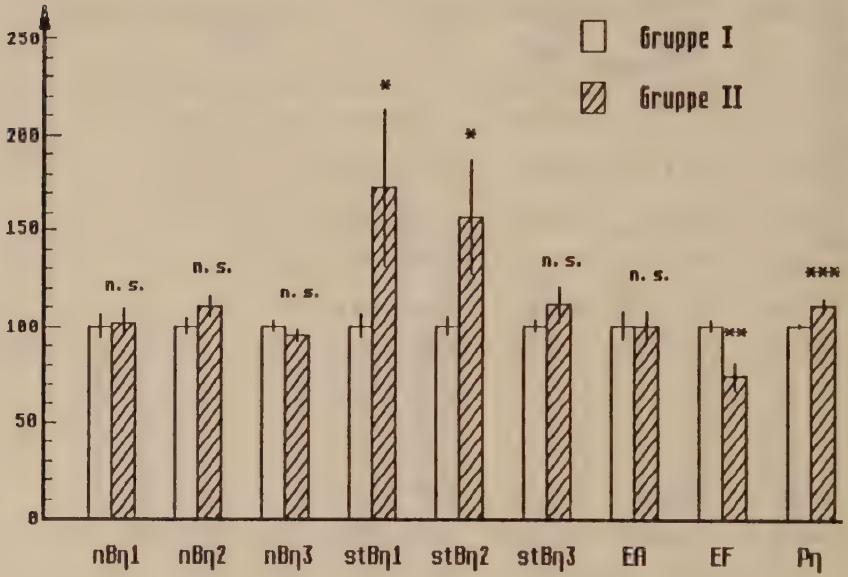
Tabelle 20: Vergleich aller männlichen cP-Patienten im aktiven Schub (Gruppe I, n=7) mit Patienten aus der Remissionsphase (Gruppe II, n=10)

Parameter	aktiver Schub Mittelwert $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Remissionsphase Mittelwert $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
nBn1	33,39 $\pm$ 2,29	32,82 $\pm$ 2,01	+(1,73 $\pm$ 0,36) %	0,18	8,4 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
nBn2	18,07 $\pm$ 0,75	16,37 $\pm$ 0,69	+(10,38 $\pm$ 0,39) %	1,63	1,1 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
nBn3	4,88 $\pm$ 0,18	5,14 $\pm$ 0,17	-(5,05 $\pm$ 0,49) %	1,02	3,2 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
stBn1	67,27 $\pm$ 15,74	39,14 $\pm$ 2,26	+(71,88 $\pm$ 41,43) %	2,12	4,9 $\cdot$ 10 ⁻²	"
stBn2	29,69 $\pm$ 5,44	19,01 $\pm$ 1,02	+(56,14 $\pm$ 29,83) %	2,29	3,6 $\cdot$ 10 ⁻²	"
stBn3	6,17 $\pm$ 0,49	6,59 $\pm$ 0,17	+(10,25 $\pm$ 9,4) %	1,26	2,2 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
EA	17,73 $\pm$ 1,34	17,64 $\pm$ 1,21	+(0,51 $\pm$ 10,38) %	0,49	9,0 $\cdot$ 10 ⁻²	n.s.
EP	0,52 $\pm$ 0,05	0,70 $\pm$ 0,02	-(26,13 $\pm$ 8,2) %	3,42	4,0 $\cdot$ 10 ⁻²	"
Pn	1,37 $\pm$ 0,04	1,24 $\pm$ 0,01	+(10,0 $\pm$ 3,6) %	3,16	6,0 $\cdot$ 10 ⁻²	""
BSG 1	39,57 $\pm$ 7,55	7,5 $\pm$ 2,78	+(427,6 $\pm$ 94,3) %	4,53	8,0 $\cdot$ 10 ⁻²	""
BSG 2	69,71 $\pm$ 11,55	17,1 $\pm$ 5,06	+(307,66 $\pm$ 66,76) %	4,64	5,0 $\cdot$ 10 ⁻²	""
Hkt	38,54 $\pm$ 2,21	42,71 $\pm$ 0,93	-(9,78 $\pm$ 5,01) %	1,34	8,0 $\cdot$ 10 ⁻²	n.s.
Fibrinogen	396,7 $\pm$ 50,35	265 $\pm$ 13,93	+(49,59 $\pm$ 16,90) %	2,94	9,8 $\cdot$ 10 ⁻²	"
Alpha 2	9,15 $\pm$ 0,84	7,48 $\pm$ 0,69	+(22,32 $\pm$ 14,82) %	1,54	1,4 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
Leukos	9985,7 $\pm$ 1248,5	7120 $\pm$ 358,02	+(40,25 $\pm$ 15,68) %	2,56	2,0 $\cdot$ 10 ⁻²	"
Pe	59,85 $\pm$ 7,81	110,7 $\pm$ 15,31	-(45,93 $\pm$ 17,67) %	2,59	1,9 $\cdot$ 10 ⁻²	"
Hb	13,41 $\pm$ 0,78	15,25 $\pm$ 0,37	-(13,06 $\pm$ 6,13) %	2,35	3,1 $\cdot$ 10 ⁻²	"
HbE	29,20 $\pm$ 0,93	30,57 $\pm$ 0,72	-(4,48 $\pm$ 3,79) %	1,18	2,5 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
MCV	86,1 $\pm$ 2,55	87,1 $\pm$ 2,18	-(2,29 $\pm$ 3,84) %	0,59	5,6 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.
MCRC	34,78 $\pm$ 0,22	35,69 $\pm$ 0,36	-(2,65 $\pm$ 1,32) %	1,93	6,9 $\cdot$ 10 ⁻¹	n.s.

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 10

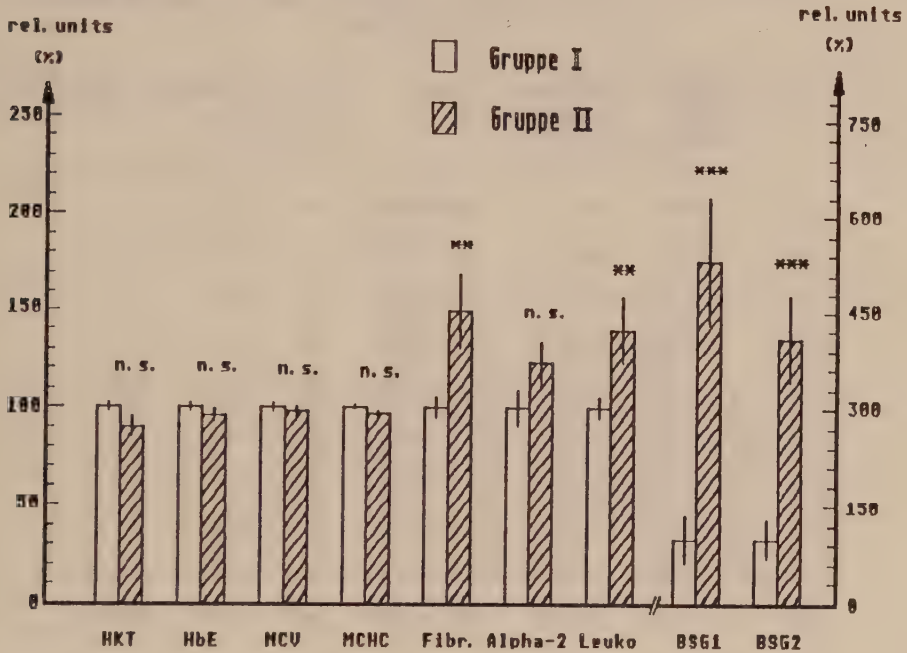
Abbildung 15:

rel. units
(%)



Legende: Hämorheologischer Vergleich zwischen Gruppe I und II (Männer)

Abbildung 16:



Legende: Laborwerte der Gruppen I und II (Männer)

Bei den männlichen cP-Patienten waren die Unterschiede zwischen den beiden Phasen (aktiv / inaktiv) weniger stark ausgeprägt. Während die Vollblutviskositäten (stBn1, stBn2) und die Plasmaviskosität (Pn) im aktiven Schub signifikant erhöht, die Erythrozytenflexibilität signifikant erniedrigt war, wiesen die nativen Vollblutviskositäten (nBn1-3) sowie die standardisierte Vollblutviskosität stBn3 und die Erythrozytenaggregation keine Unterschiede gegenüber den Werten aus der Remissionsphase auf. Bei den Laborwerten waren außer den Hämatokrit-, den Alpha-2-Globulin Werten und den Erythrozytenindices (Hbe, MCV, MCHC) alle übrigen Parameter (BSG 1/2, Fibrinogen, Leukozyten, Fe und Hämoglobin) im akuten Schub weiter pathologisch erhöht.

Tabelle 21: Vergleich aller cP-Patienten in der Remissionsphase (n = 27, 17 Frauen, 10 Männer) mit der Kontrollgruppe (n = 20, 14 Frauen, 6 Männer)

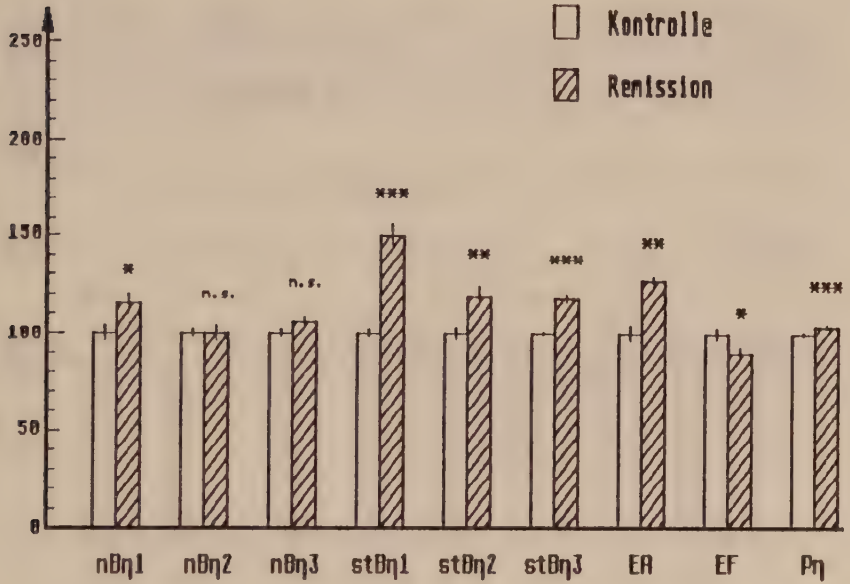
Parameter	Kontrollgruppe Mittelwert $\bar{x} \pm SEM$	Remissionsphase Mittelwert $\bar{x} \pm SEM$	Differenz in %	t - Wert	Irremswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
nBq1	24,57 $\pm$ 1,05	29,43 $\pm$ 1,22	+(15,09 $\pm$ 6,68) %	2,29	2,4 . 10 ⁻⁴	*
nBq2	14,66 $\pm$ 0,35	14,60 $\pm$ 0,54	-(0,40 $\pm$ 4,76) %	0,86	9,3 . 10 ⁻¹	n.s.
nBq3	4,46 $\pm$ 0,08	4,75 $\pm$ 0,11	+(6,50 $\pm$ 3,26) %	1,99	4,9 . 10 ⁻⁴	*
stBq1	29,84 $\pm$ 0,72	44,82 $\pm$ 1,94	+(50,20 $\pm$ 7,85) %	6,39	1,0 . 10 ⁻⁴	***
stBq2	16,88 $\pm$ 0,46	20,09 $\pm$ 0,79	+(19,01 $\pm$ 5,93) %	3,20	2,9 . 10 ⁻⁴	**
stBq3	4,79 $\pm$ 0,06	5,64 $\pm$ 0,11	+(17,74 $\pm$ 2,88) %	6,16	1,0 . 10 ⁻⁴	***
EA	13,66 $\pm$ 0,62	17,36 $\pm$ 0,89	+(27,08 $\pm$ 8,53) %	3,17	3,0 . 10 ⁻⁴	**
EP	0,72 $\pm$ 0,02	0,65 $\pm$ 0,02	-(9,72 $\pm$ 4,01) %	2,42	1,0 . 10 ⁻⁴	*
Pq	1,22 $\pm$ 0,007	1,27 $\pm$ 0,01	+(4,09 $\pm$ 1,07) %	3,81	6,0 . 10 ⁻⁴	***
BSG 1	6,0 $\pm$ 0,6	15,96 $\pm$ 2,79	+(166 $\pm$ 154,85) %	3,02	4,3 . 10 ⁻⁴	**
BSG 2	12 $\pm$ 1,2	35,07 $\pm$ 6,0	+(192,2 $\pm$ 49,30) %	3,89	5,6 . 10 ⁻⁴	***
Fibrinogen	300 $\pm$ 15,43	295,9 $\pm$ 4,12	-(1,36 $\pm$ 4,69) %	2,91	7,7 . 10 ⁻⁴	n.s.
Alpha 2	7,0 $\pm$ 0,3	8,07 $\pm$ 0,38	+(15,28 $\pm$ 7,34) %	2,08	4,1 . 10 ⁻⁴	*
Leukos	7000 $\pm$ 442,3	8033,0 $\pm$ 406,6	+(14,76 $\pm$ 8,67) %	1,70	9,0 . 10 ⁻⁴	n.s.
HbE	30 $\pm$ 0,29	29,29 $\pm$ 0,51	-(2,36 $\pm$ 2,14) %	1,10	2,7 . 10 ⁻¹	n.s.
MCV	90 $\pm$ 1,04	85,59 $\pm$ 1,17	-(4,49 $\pm$ 1,81) %	2,71	9,3 . 10 ⁻⁴	**
MCHC	33,0 $\pm$ 0,42	34,85 $\pm$ 0,22	+(5,6 $\pm$ 1,34) %	4,18	3,0 . 10 ⁻⁴	***

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 10

Abbildung 17:

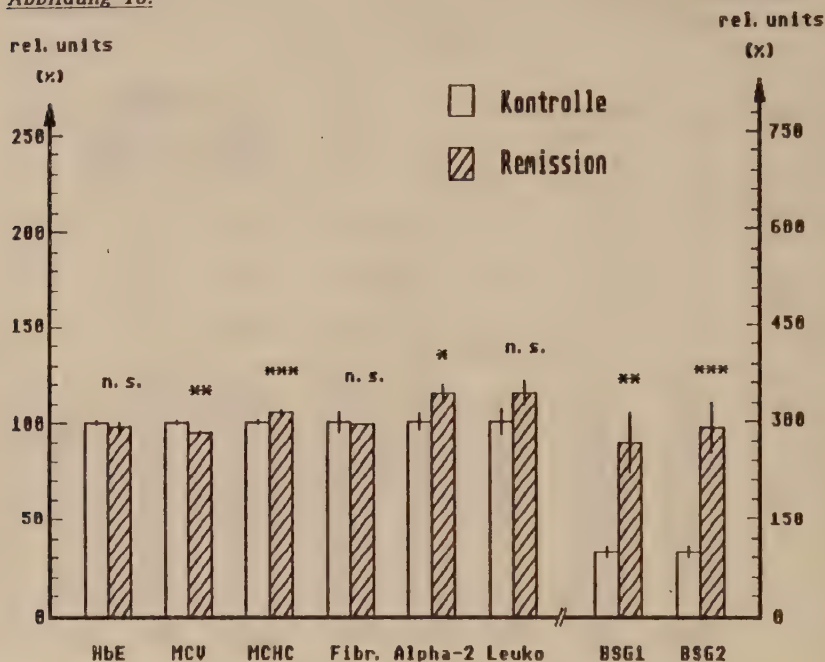
rel. units

(%)



Legende: Hämorheologischer Vergleich aller cP-Patienten in der Remissionsphase (n = 27) mit der Kontrollgruppe (n = 20)

Abbildung 18:



Legende: Laborchemischer Vergleich aller cP-Patienten in der Remissionsphase (n = 27) mit der Kontrollgruppe (n = 20)

Die Patienten, die sich in der Remissionsphase (nach Chalkins Stadium 1 bzw 2) befanden, wiesen eine signifikante Steigerung der nativen (nBn1, nBn3), der standardisierten Vollblutviskositätswerte (stBn1 - 3), der Erythrozytenaggregation und der Plasmaviskosität auf, während die Erythrozytenflexibilität signifikant herabgesetzt war; lediglich die native Vollblutviskosität nBn2 blieb unverändert. Von den Laborwerten waren die BSG 1/2, der Alpha-2-Globulin- und der MCHC-Spiegel signifikant erhöht (bzw. der MCV-Spiegel signifikant erniedrigt).

1.5. Hämorheologische Parameter in Abhängigkeit der medikamentösen Therapie

Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Blutentnahme Medikamente. Steroidale und nichtsteroidale Antirheumatika fanden dabei die häufigste Anwendung. Die Patienten, die Basistherapeutika ($n = 27$) zu sich nahmen, wurden hier nicht berücksichtigt. Im folgenden wurde geprüft, ob die Arzneimittelaufnahme einen Einfluß auf die Rheologie hat; dazu wurden zwei Gruppen gebildet:

Gruppe A: steroidale Antirheumatika (=SA) $n = 17$, davon 7 im chronischen, 10 im akuten Stadium

Gruppe B: nichtsteroidale Antirheumatika (NSA, ohne Zusatz von Steroiden) $n = 19$, davon 16 im chronischen, 4 im akuten Stadium

Wegen der relativ geringen Probandenzahl konnten keine weiteren Untergruppen bezüglich der Dauer der Medikamenteneinnahme gebildet werden; diese erstreckte sich über einen Zeitraum von Wochen bis mehreren Jahren.

Tabelle 22: Vergleich zwischen Gruppe A (n = 17) und Gruppe B (n = 19)

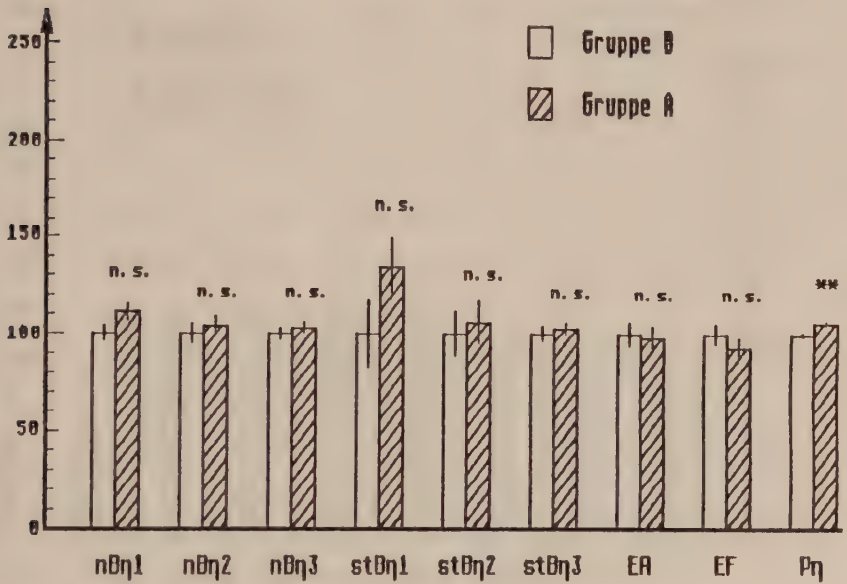
Parameter	Gruppe A Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Gruppe B Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irreinerwahrschein- lichkeit p	Signifikanz- niveau
nBq1	30,68 $\pm$ 1,24	27,72 $\pm$ 1,38	+(10,67 $\pm$ 6,75) %	1,58	1,2 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq2	15,15 $\pm$ 0,67	14,58 $\pm$ 0,73	+(3,90 $\pm$ 6,85) %	0,73	9,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq3	4,78 $\pm$ 0,13	4,62 $\pm$ 0,13	+(3,46 $\pm$ 3,99) %	0,86	9,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stB1	67,38 $\pm$ 8,2	50,41 $\pm$ 8,78	+(33,67 $\pm$ 24,0) %	1,4	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq2	27,02 $\pm$ 2,71	25,52 $\pm$ 2,77	+(5,87 $\pm$ 15,25) %	0,38	7,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq3	6,30 $\pm$ 0,28	6,11 $\pm$ 0,27	+(3,11 $\pm$ 6,37) %	0,48	6,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EA	17,03 $\pm$ 0,97	17,30 $\pm$ 0,98	-(1,56 $\pm$ 8,00) %	0,19	8,4 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
EP	0,56 $\pm$ 0,03	0,60 $\pm$ 0,03	-(6,66 $\pm$ 7,09) %	0,79	4,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Pq	1,37 $\pm$ 0,02	1,29 $\pm$ 0,01	+(6,20 $\pm$ 1,67) %	2,65	1,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	"
BSG 1	43 $\pm$ 6,26	25 $\pm$ 6,67	+(72 $\pm$ 38,66) %	1,95	5,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	"
BSG 2	76,70 $\pm$ 9,49	49,63 $\pm$ 9,02	+(54,64 $\pm$ 26,38) %	2,06	4,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	"
Fibrinogen	420,64 $\pm$ 27,62	332,82 $\pm$ 22,42	+(26,38 $\pm$ 10,68) %	2,47	1,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	"
Alpha 2	9,87 $\pm$ 0,51	8,51 $\pm$ 0,61	+(15,98 $\pm$ 9,48) %	1,68	9,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Leukos	10059 $\pm$ 709,1	8847,4 $\pm$ 739,0	+(13,69 $\pm$ 11,64) %	1,17	2,4 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Fe	53,06 $\pm$ 8,55	79,77 $\pm$ 10,99	-(33,48 $\pm$ 17,75) %	1,88	6,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Hkt	37,13 $\pm$ 1,21	37,71 $\pm$ 1,18	-(1,53 $\pm$ 4,49) %	0,34	7,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Hb	12,74 $\pm$ 0,39	13,03 $\pm$ 0,45	-(2,22 $\pm$ 4,62) %	0,48	6,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
HbE	27,36 $\pm$ 0,71	28,79 $\pm$ 0,66	-(4,76 $\pm$ 3,37) %	1,41	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
MCV	80,35 $\pm$ 2,25	85,56 $\pm$ 1,53	-(6,08 $\pm$ 3,12) %	1,95	5,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
MCHC	34,38 $\pm$ 0,33	34,36 $\pm$ 0,30	+(0,05 $\pm$ 1,29) %	0,45	9,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

Zelchenerklärung: siehe Tab. 10

Abbildung 19:

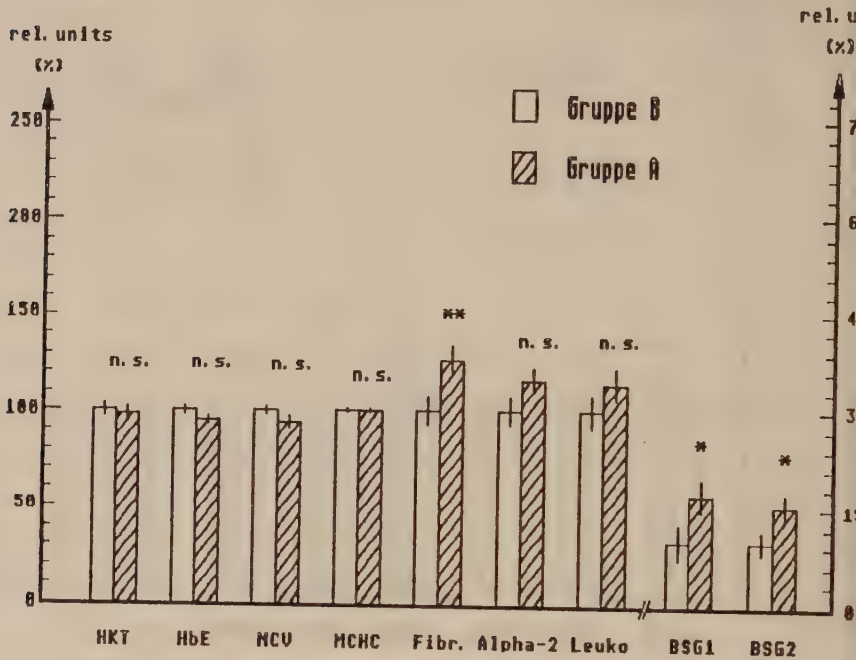
rel. units

(%)



Legende: Hämorheologischer Vergleich zwischen den Gruppen A und B

Abbildung 20:



Legende: Laborwerte der Gruppen A und B

Bis auf die Plasmaviskosität unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der hämorrheologischen Werte nicht signifikant voneinander. Lediglich die Plasmaviskosität der Patienten, die Corticosterolde einzunehmen hatten, war gegenüber der Gruppe B (nichtsteroidale Antirheumatika) signifikant erhöht. Von den Laborwerten waren die BSG 1/2 und der Fibrinogenspiegel der Gruppe A erheblich gegenüber der Gruppe B gesteigert.

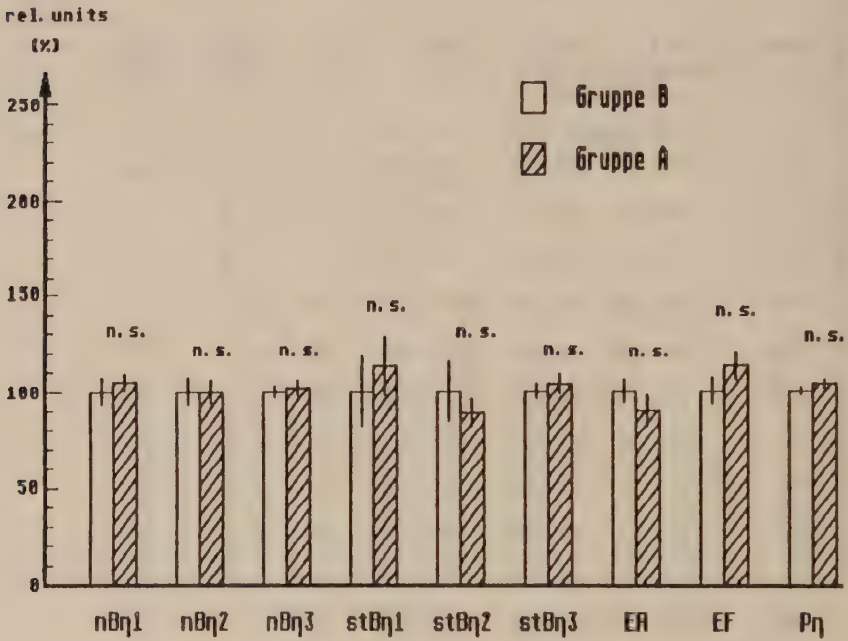
Im folgenden wurde die Akuität des Krankheitsgeschehens bezüglich der Medikamenteneinnahme angeglichen: dazu wurden jeweils 7 Patienten aus dem Stadium 2 und 4 Patienten aus dem Stadium 3 der Gruppe A mit 7 Patienten aus dem Stadium 2 und 4 Patienten aus dem Stadium 3 der Gruppe B verglichen.

Tabelle 23: Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B (unter Angleichung der Anzahl n = 17 und der Akuität)

Parameter	Gruppe A Mittelwert $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	Gruppe B Mittelwert $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswahr- scheinlichkeit p	Signifikanz- niveau
nBn1	30,39 $\pm$ 1,67	28,84 $\pm$ 1,96	+(5,37 $\pm$ 8,92)%	0,60	5,6 . 10 ⁻⁴	n.s.
nBn2	14,68 $\pm$ 0,94	14,69 $\pm$ 1,05	-(0,06 $\pm$ 9,59)%	0,01	9,9 . 10 ⁻⁴	n.s.
nBn3	4,81 $\pm$ 0,19	4,70 $\pm$ 0,14	+(2,34 $\pm$ 5,02)%	0,46	6,5 . 10 ⁻⁴	n.s.
stBn1	62,85 $\pm$ 8,32	55,65 $\pm$ 10,08	+(12,93 $\pm$ 23,47)%	0,55	5,9 . 10 ⁻⁴	n.s.
stBn2	24,22 $\pm$ 1,84	27,06 $\pm$ 3,95	-(10,49 $\pm$ 16,10)%	0,65	5,2 . 10 ⁻⁴	n.s.
stBn3	6,25 $\pm$ 0,29	6,00 $\pm$ 0,35	+(4,16 $\pm$ 7,57)%	0,55	5,9 . 10 ⁻⁴	n.s.
BA	17,17 $\pm$ 1,47	19,14 $\pm$ 1,25	-(10,29 $\pm$ 10,08)%	1,02	3,2 . 10 ⁻⁴	n.s.
BP	0,62 $\pm$ 0,04	0,55 $\pm$ 0,04	+(12,72 $\pm$ 10,28)%	1,23	3,2 . 10 ⁻⁴	n.s.
Pa	1,35 $\pm$ 0,02	1,30 $\pm$ 0,02	+(3,84 $\pm$ 2,17)%	1,77	8,9 . 10 ⁻⁴	n.s.
BSG 1	36,18 $\pm$ 7,86	31,0 $\pm$ 10,97	+(16,70 $\pm$ 43,53)%	0,36	7,9 . 10 ⁻⁴	n.s.
BSG 2	66,54 $\pm$ 11,94	67,0 $\pm$ 14,17	+(16,73 $\pm$ 32,50)%	0,51	8,1 . 10 ⁻⁴	n.s.
HKT	37,5 $\pm$ 1,45	38,37 $\pm$ 1,54	-(2,26 $\pm$ 5,51)%	0,41	6,8 . 10 ⁻⁴	n.s.
Fibrinogen	393,54 $\pm$ 31,42	360,5 $\pm$ 33,19	+(9,16 $\pm$ 12,67)%	0,72	4,8 . 10 ⁻⁴	n.s.
Alpha 2	9,55 $\pm$ 0,5	9,06 $\pm$ 1,02	+(5,40 $\pm$ 12,53)%	0,43	6,7 . 10 ⁻⁴	n.s.
Leukos	9445,4 $\pm$ 1664,8	9190,9 $\pm$ 1106,9	+(2,80 $\pm$ 15,28)%	0,18	8,5 . 10 ⁻⁴	n.s.
Pe	60,5 $\pm$ 11,48	69,9 $\pm$ 15,99	-(13,34 $\pm$ 23,16)%	0,47	6,4 . 10 ⁻⁴	n.s.
Mb	12,76 $\pm$ 0,52	13,14 $\pm$ 0,73	-(2,89 $\pm$ 6,82)%	0,42	6,7 . 10 ⁻⁴	n.s.
HbE	27,29 $\pm$ 0,93	29,74 $\pm$ 0,73	-(8,23 $\pm$ 3,97)%	2,07	4,8 . 10 ⁻⁴	*
MCV	81,45 $\pm$ 2,52	88,79 $\pm$ 1,76	-(8,26 $\pm$ 3,46)%	2,36	2,5 . 10 ⁻⁴	*
MCHC	34,01 $\pm$ 0,16	34,29 $\pm$ 0,43	-(0,81 $\pm$ 1,33)%	0,61	5,5 . 10 ⁻⁴	n.s.

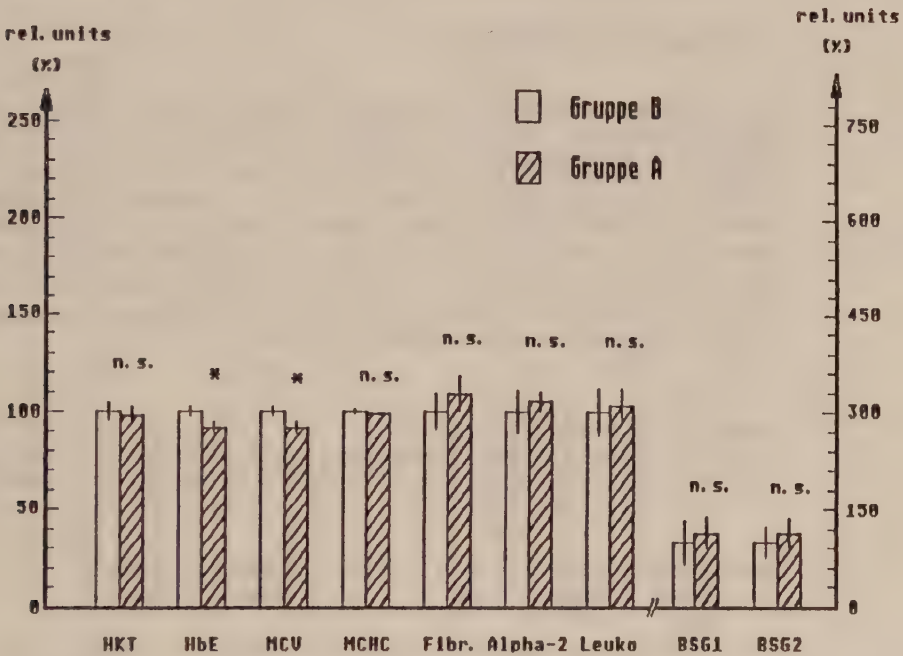
Zeichenerklärung: siehe Tab. 10

Abbildung 21:



Legende: Hämorheologischer Vergleich zwischen den Gruppen A und B

Abbildung 22:



Legende: Laborwerte der Gruppen A und B

Bis auf die beiden Erythrozytenindices (MCV und HbE) zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

2. Längsschnittstudie an Patienten

2.1. Hämorheologische Parameter

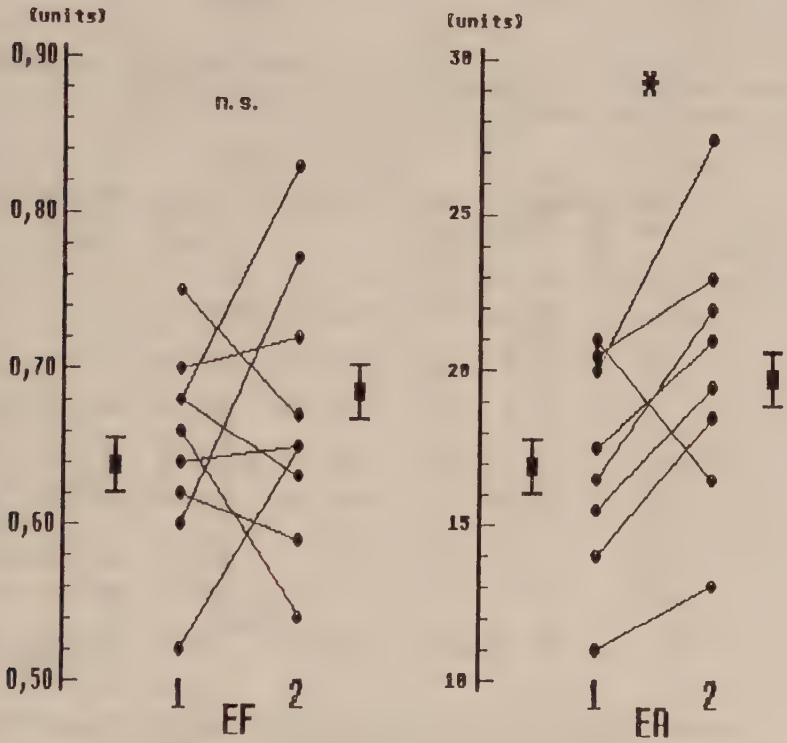
Bei insgesamt 12 zufällig ausgewählten Patienten (davon 9 Frauen und 3 Männer) wurde nach 6 Wochen die klinische, laborchemische und hämorheologische Befunderhebung in der selben Weise wiederholt. Von den 12 Patienten gaben 6 eine subjektive Besserung und 3 eine Verschlechterung ihres Krankheitszustandes an, während bei 3 Patienten der klinische Zustand im Vergleich zur ersten Messung unverändert blieb. Diese 9 Patienten, die eine subjektive Änderung ihres Krankheitsbefindens angaben, wurden nun nach ihrem Befinden entsprechend den Kriterien nach Chalkins (Tab. 6) einer Gruppe mit aktiven Krankheitszeichen ($n = 6$) und einer in Remission befindlichen Gruppe ($n = 3$) zugeordnet; anschließend wurde ein intraindividueller Vergleich angestellt.

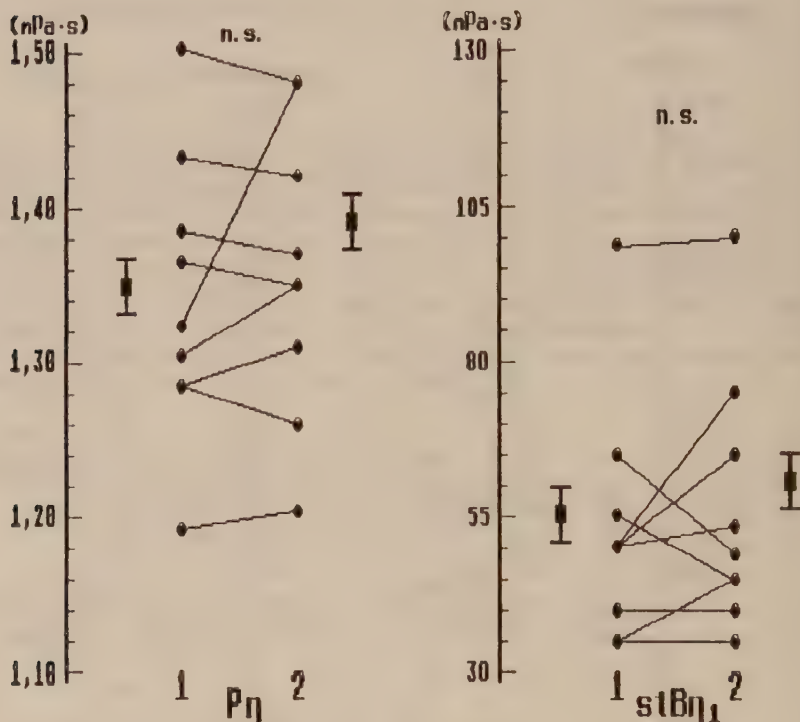
Tabelle 24: Longitudinalstudie:
Vergleich hämorheologischer Parameter im aktiven Schub ($n = 6$) mit Werten aus der Remissionsphase ($n = 3$) gemäß den Kriterien aus Tab. 6

Parameter	aktiver Schub Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Remissionsphase Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
nBq1	35,37 $\pm$ 2,69	50,70 $\pm$ 2,32	+ (15,2 $\pm$ 11,57) %	1,89	9,20 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq2	16,72 $\pm$ 1,17	15,31 $\pm$ 1,16	+ (9,2 $\pm$ 10,76) %	1,67	1,20 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
nBq3	4,93 $\pm$ 0,18	4,19 $\pm$ 0,21	+ (17,7 $\pm$ 6,6) %	0,32	7,51 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq1	59,24 $\pm$ 7,57	53,10 $\pm$ 6,97	+ (12,2 $\pm$ 10,04) %	1,22	2,58 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq2	27,70 $\pm$ 4,29	22,40 $\pm$ 1,53	+ (16,5 $\pm$ 12,3) %	1,34	2,16 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
stBq3	6,09 $\pm$ 0,43	6,01 $\pm$ 0,24	+ (0,21 $\pm$ 2,65) %	0,15	12,73	n.s.
EA	20,77 $\pm$ 1,33	17,67 $\pm$ 1,15	+ (21,5 $\pm$ 6,9) %	3,13	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
EP	0,70 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,02	+ (6,8 $\pm$ 5,8) %	1,88	9,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Pq	1,37 $\pm$ 0,03	1,34 $\pm$ 0,02	+ (2,38 $\pm$ 1,29) %	1,84	1,01 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

Zeichenerklärung: siehe Tab. 10

Abbildung 23:





Legende: Vergleich hämorheologischer Werte im aktiven Schub (= Gruppe 2) mit Werten aus der Remissionsphase (= Gruppe 1)

Bei einer erneuten hämorheologischen Befunderhebung nach sechs Wochen war im direkten Intraindividuellen Vergleich allein die Erythrozytenaggregation im aktiven Schub signifikant erhöht; die Vollblutviskosität ($stB\eta_1$ und $stB\eta_2$) und Plasmaviskosität (P_n) waren nur etwas gesteigert, während die Erythrozytenflexibilität tendenziell in der akuten Phase eingeschränkt war.

2.2. Laborchemische Parameter

Tabelle 26: Longitudinalstudie:
Vergleich der Laborwerte im aktiven Schub (n = 6) mit Werten aus der Remissionsphase (n = 3), gemäß den Kriterien aus Tab. 6

Parameter	aktiver Schub Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Remissionsphase Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Differenz in %	t - Wert	Irremswahrscheinlichkeit p	Signifikanzniveau
BSG 1	35 $\pm$ 8,48	28,77 $\pm$ 7,02	+(38,26 $\pm$ 21,65) %	2,2	5,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
BSG 2	66,88 $\pm$ 14,11	54,33 $\pm$ 12,09	+(34,15 $\pm$ 23,09) %	4,85	1,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
Fibrinogen	383,87 $\pm$ 38,85	320,12 $\pm$ 28,50	+(19,91 $\pm$ 15,04) %	2,58	3,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	*
Alpha 2	9,67 $\pm$ 1,08	8,88 $\pm$ 0,72	-(8,89 $\pm$ 14,61) %	1,1	3,0 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Leuko	7666,7 $\pm$ 556,9	6811,1 $\pm$ 640,4	+(12,56 $\pm$ 12,45) %	1,78	1,1 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Hkt	39,51 $\pm$ 1,82	38,93 $\pm$ 1,44	+(1,48 $\pm$ 5,96) %	0,72	4,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Hb	13,3 $\pm$ 0,76	13,37 $\pm$ 0,78	-(0,52 $\pm$ 8,14) %	1,6	1,3 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
Pe	62 $\pm$ 13,96	65,23 $\pm$ 15,8	-(4,93 $\pm$ 32,32) %	0,48	6,4 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
HbE	28,4 $\pm$ 0,69	28,4 $\pm$ 0,71	0	0,0	9,9 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
MCV	84,44 $\pm$ 2,12	82,77 $\pm$ 1,52	+(2,01 $\pm$ 3,15) %	1,19	2,6 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.
MCHC	34,52 $\pm$ 0,47	34,79 $\pm$ 0,54	-(0,77 $\pm$ 2,06) %	0,6	5,7 $\cdot$ 10 ⁻⁴	n.s.

Zeichenerklärung: siehe Tab. 10

Von den laborchemischen Parametern waren die BSG 1/2 und der Fibrinogenspiegel in der akuten Phase signifikant erhöht, während das Alpha-2-Globulin, die Leukozytenzahl, der Eisenspiegel und die Erythrozytenindices (Hkt, Hb, HbE, MCV und MCHC) unverändert blieben. Die folgenden Tabellen (26 und 27) geben die hämorheologischen und laborchemischen Werte jedes einzelnen Patienten aus der Longitudinalstudie wieder, wobei die Zuteilung zu den beiden Gruppen (Tab. 26: Patienten in der Remissionsphase, Tab. 27: Patienten in der aktiven Phase) gemäß den modifizierten Kriterien nach Chalkins (Tab. 6) erfolgte.

Tabelle 26: Patienten in der Remissionsphase (gemäß den Kriterien aus Tab. 6)

Patient	rtBq1	rtBq2	rtBq3	EA	EF	Pq	BSC 1	BSC 2	Fibrinogen	Alpha-2-Globulin	Leukos	Chalkins
1 w	56,14	23,74	7,13	19,9	0,68	1,30	36	68	355	10,8	8800	2
2 m	25,56	14,84	5,06	17,6	0,60	1,19	3	8	216	6,5	5200	2
3 w	50,57	19,46	5,32	22	0,67	1,34	33	68	298	8,7	6800	2
4 m	42,04	21,88	5,70	16,25	0,66	1,28	8	17	245	7	4900	1
5 w	51,95	22,93	5,76	20,3	0,64	1,37	59	104	-	10,9	10200	2
6 w	51,52	23,13	5,88	14,1	0,75	1,3	24	54	350	9,3	5400	2
7 w	51,61	25,94	6,04	11,8	0,52	1,5	41	65	460	11,3	6000	2
8 w	61,07	23,43	5,82	15,95	0,63	1,42	53	97	377	10,3	8600	2
9 m	36,92	19,81	3,94	17,5	0,75	1,36	2	8	260	5,3	5400	1

Legende: w = Frauen
m = Männer

Tabelle 27: Patienten im aktiven Schub (gemäß den Kriterien aus Tab. 6)

Patient	rtBq1	rtBq2	rtBq3	EA	EF	Pq	BSG 1	BSG 2	Fibrinogen	Alpha-2-Globulin	Leukow	Chalkins
1 w	45,19	20,49	6,5	27,17	0,86	1,36	45	80	460	11,7	7700	2
2 m	45,14	14,87	4,95	22,12	0,80	1,22	4	9	290	5,4	5900	2
3 w	74,54	33,53	8,56	24	0,65	1,50	61	100	490	5	6200	3
4 m	40,16	19,49	6,5	22,92	0,55	1,26	11	29	260	7,2	6400	2
5 w	80,12	34,77	7,17	22,17	0,67	1,40	60	119	-	15,4	10300	3
6 w	54,2	23,1	5,9	19,65	0,70	1,33	24	58	323	10,0	5800	2
7 w	64,78	38,14	8,35	14,6	0,69	1,50	35	80	493	11,3	9300	2
8 w	105,27	57,29	6,24	20,1	0,6	1,43	70	115	495	10,3	9000	3
9 m	38,78	20,62	4,12	21,17	0,70	1,37	5	12	260	6,3	8400	2

Legende: w = Frauen
m = Männer

3. Korrelationen einzelner hämorrheologischer und laborchemischer Werte

Im folgenden wurden die Korrelationskoeffizienten (r) mittels linearer Regressionsanalyse zwischen folgenden Parametern bestimmt:

Tabelle 28: Lineare Korrelation einzelner Parameter

Px	EA	EA	Pq	Pq	stBq1	stBq3	RF	RF	RF	Pq
Py	BSG 1	BSG 2	BSG 1	BSG 2	Pq	Pq	Fibr.	Pq	Alpha 2	Alpha 2
r	0,028	0,08	0,73	0,73	0,42	0,55	0,47	0,35	0,6	0,6

Px	Fibr.	Pq	stBq1	Pq
Py	Pq	Leukos	EA	EA
r	0,73	0,22	-0,06	-0,06

Eine gute Korrelation fand sich zwischen folgenden Parametern:

Pq/BSG 1, Pq/BSG 2, stBq1/Pq, stBq3/Pq, RF/Fibrinogen, RF/Alpha-2-Globulin, Pq/Alpha-2-Globulin, Fibrinogen/Pq

Keine Korrelation ergab sich zwischen folgenden Parametern:

EA/BSG 1, EA/BSG 2, RF/Pq, Pq/Leukos, stBq1/EA, Pq/EA

Tabelle 29: Lineare Korrelation zwischen hämorrheologischen bzw. laborchemischen Werten und klinischem Score

Px	nBq1	nBq2	nBq3	stBq1	stBq2	stBq3	EA	RF	Pq
Py	score	score	score	score	score	score	score	score	score
r	-0,08	-0,04	-0,08	0,59	0,62	0,16	-0,07	0,11	0,69

Px	BSG1	BSG2	Fibr.	Alpha 2	Leucos	Hkt	Hb	Fe	HbE	MCV	MCHC
Py	score	score	score	score	score	score	score	score	score	score	score
r	0,73	0,75	0,68	0,51	0,44	-0,53	-0,55	-0,56	-0,40	-0,31	-0,21

Elne gute Korrelaton fand sich zwischen folgenden Parametern:

stB η 1/score, stB η 2/score, EA/score, P η /score, Hkt/score,
Hb/score, HbE/score, Fe/score, BSG1/score, BSG2/score,
Fibr./score, Alpha 2/score, Leucos/score

Keine Korrelation ergab sich zwischen folgenden Parametern:

nB η 1/score, nB η 2/score, nB η 3/score, stB η 3/score, EF/score,
MCV/score, MCHC/score

E Diskussion

1. Blutfluidität bei Rheumatikern im Überblick

Blsher publizierte Studien (3, 20, 22, 25, 59, 64, 90, 92, 117, 118, vgl. Tab. 3) haben sich nur mit Teilfaktoren (meist $P\eta$) der Rheologie bei cP-Erkrankten auseinandergesetzt. Die vorliegende Arbeit stellt einen vollständigen hämorheologischen Status bei cP-Patienten vor. Im Querschnittsvergleich (Gesamtkollektiv, $n = 46$ Patienten) waren sowohl die nativen als auch die standardisierten Vollblutviskositätswerte (mit Ausnahme der nativen Vollblutviskosität $B\eta_2$), die Erythrozytenaggregation und die Plasmaviskosität signifikant erhöht, während die Erythrozytenfilterabilität signifikant eingeschränkt war. Parallel dazu waren die unspezifischen Entzündungszeichen (BSG, Fibrinogen, Alpha-2-Globulin und Leukozyten) ebenfalls gegenüber der Norm erhöht. Die Erythrozytenindices (HbE, MCV, MCHC) wichen ebenfalls signifikant im Sinne einer mikrocytären, hypochromen Anämie von der Norm ab. Die Fluidität war bei den weiblichen Patienten gegenüber den männlichen Patienten deutlicher reduziert; die nicht rheologischen laborchemischen Parameter folgten diesem Trend. Dieser Unterschied stellte sich als ein Artefakt heraus, da die beiden Gruppen nicht vergleichbar waren. Bei der direkten Gegenüberstellung (unter Angleichung der Anzahl und der Krankheitsaktivität) ergab sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied. Gemäß der jeweiligen Krankheitsaktivität zeigte sich eine weitere Fluiditätseinschränkung während der akuten Phase (Anstieg von $stB\eta_1$, 2, 3, $P\eta$, Abnahme von EF); lediglich die Erythrozytenaggregation blieb unverändert. Im Vergleich zwischen den Patienten, die sich in einem chronischen Stadium der Erkrankung befanden ($n = 27$) und dem gesunden Kontrollkollektiv ($n = 20$) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Veränderung aller hämorheologischen Werte.

Bezüglich medikamentöser Einflüsse zeigte sich, daß lediglich die Plasmaviskosität der Patienten, die Corticosteroide zu sich nahmen, signifikant erhöht war. Nach Angleichung der Krankheitsaktivität ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen, was gegen die Annahme von Medikamenteneinflüssen spricht.

In der Längsschnittuntersuchung war während eines akuten Schubes lediglich die Erythrozytenaggregation signifikant erhöht, während die Vollblutviskosität ($stB\eta_1$ und $stB\eta_2$) und Plasmaviskosität geringfügig gesteigert und die Erythrozytenfilterabilität tendenziell eingeschränkt waren.

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse stehen in Einklang mit den bisher erschienenen Arbeiten. Die Veröffentlichungen von Cowan (20), Houston (64), Crockson (22), Alexander (3), Pickup (92), Dixon (25), Harkness (59) und Seiffge (am Tiermodell, 117) wiesen eine erhöhte Plasmaviskosität bei der cP nach; Crockson (22) und Shearn (118) fanden eine erhöhte Serumviskosität, während Nashel (90) eine erniedrigte Erythrozytenverformbarkeit feststellte. Lediglich Seiffge (116) erstellte ein hämorheologisches Profil (im Tierversuch); dabei wies er eine erhöhte Vollblut-, Serum-, Plasmaviskosität und eine verstärkte Erythrozytenaggregation nach, während die Erythrozytenfilterabilität eingeschränkt war.

2. Hämorheologische Werte im einzelnen

2.1. Vollblutviskosität

Die native Blutviskosität der Gesamtgruppe (nB η 1, nB η 3) unterscheidet sich - mit Ausnahme von nB η 3 - signifikant von denen der Kontrollgruppe ($p < 0,01$); der Unterschied der standardisierten Werte (stB η 1 - stB η 3) war dagegen wesentlich ausgeprägter ($p < 0,001$). Die Frauen zeigten eine stärkere Abweichung von der Norm als die Männer (lediglich die standardisierte Vollblutviskosität bei hoher Schergeschwindigkeit war signifikant gegenüber der gesunden Kontrollgruppe erhöht), wobei das Ausmaß der prozentualen Differenzen beider Gruppen (Frauen und Männer) in etwa gleich war. Dieser Unterschied kann zum einen in der relativ geringeren Fallzahl ($n = 17$) des männlichen Patientengutes gegenüber der weiblichen Gruppe ($n = 29$) begründet sein; demzufolge ist die Streuung breiter. Die Mittelwerte der Patientinnen weichen jedoch nur unwesentlich von denen der Patienten ab. Bei Angleichung der Anzahl und der Krankheitsaktivität ließ sich kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die native bzw. standardisierte Vollblutviskosität nachweisen.

Das männliche Patientengut zeigte im Durchschnitt eine geringere Krankheitsaktivität als das der weibliche Gruppe. Entzündungsparameter (BSG 1/2, Fibrinogen, Leukozyten, Alpha-2-Globulin, Tab. 14) waren bei den Frauen stärker erhöht.

Das Erythrozytenvolumen (MCV) war in der Gesamtgruppe signifikant erniedrigt. Der normo-mikrocytäre hypochrome Anämietyp (80,87) konnte also bestätigt werden.

Bezüglich der Blutviskosität kann eine Plasmahyperviskosität (wie im vorliegenden Fall) durch eine leichte Anämie kompensiert werden. Dies könnte als Erklärung dafür herangezogen werden, daß sich die nativen Vollblutviskositätswerte der Patienten nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden; dagegen waren die standardisierten Werte (Ausschluß des Hämatokritinflusses) in allen Bereichen signifikant gegenüber der Norm erhöht ($p < 0,001$). Patienten, die sich gemäß den Kriterien nach Chalkins (Tab. 6) in einer akuten Phase der cP befanden, wiesen signifikant ($p < 0,001$) erhöhte Vollblutviskositätswerte (stB η 1 - 3) gegenüber denen aus der Remissionsphase auf (Tab. 18); die nativen Vollblutviskositätswerte blieben unverändert (bei signifikanter Abnahme des Hämatokritwertes).

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen von Selffge (117), der an männlichen Lewis-Ratten (bei denen durch die Injektion einer 0,5 %-igen *Mycobacterium butyricum* Lösung eine cP ausgelöst wurde) einen hämorheologischen Status erhob. Er stellte ebenfalls eine erhöhte Vollblutviskosität in dem Schergeschwindigkeitsbereich von $0,15 - 128,5 \text{ s}^{-1}$ fest. Während der akuten Phase der Erkrankungen kam es auch in dieser Studie zu einer weiteren Steigerung der Vollblutviskositätswerte.

2.2. Erythrozytenaggregation

Die Tendenz der Erythrozyten, reversible, Fibrinogen-vermittelte Selt- zu Selt- Aneinanderlagerungen zu geldrollenförmigen zwei- und dreidimensionalen Gebilden einzugehen, ist bei dem Gesamtkollektiv gegenüber der Norm erhöht (Tab. 10). Eine Erhöhung der EA kann als eine Einschränkung der Blutfluidität in vivo gedeutet werden. Bei der geschlechtsspezifischen Trennung fällt auf, daß die Werte der männlichen Patientengruppen nur wenig gegenüber der Norm erhöht waren (Tab. 12). Beim Querschnittsvergleich blieb im akuten Schub eine weitere Steigerung der Erythrozytenaggregation aus (Tab. 18).

Die BSG ist ebenfalls ein Parameter, der u.a. durch die EA determiniert ist. Einige Autoren (33, 39) griffen den Zusammenhang zwischen der EA und der BSG auf und wiesen nach, daß die EA den Entzündungsprozeß durch den Anstieg der sogenannten "Akute-Phase-Proteine" genauer wiedergebe. Bei hohen Hämatokritwerten beispielsweise zeigt die BSG eher falsch-negative Ergebnisse (110). Bei der cP ist die BSG in 85% der Fälle mit mittlerer Krankheitsaktivität, im akuten Schub bei 95% der Patienten erhöht. Die BSG kann also während eines akuten Schubes in ca. 5% der Fälle normal sein (87). Auch bei der hier vorgestellten Patientengruppe ließ sich, wie in der Literatur (39, 72) beschrieben, keine Korrelation zwischen dem 1- oder dem 2-Stunden-Wert nach Westergren nachweisen ($r < 0,028$ bzw. $r < 0,08$, vgl. Tab. 28).

Am Tiermodell einer cP (117) konnte nachgewiesen werden, daß die Aggregation während der akuten Entzündung schnell anstieg und auch während der chronischen Phase signifikant erhöht blieb. Abweichend von diesem Ergebnis ergab sich in der vorliegenden Arbeit zwar während der Longitudinalstudie ($n = 9$) eine signifikante Steigerung der Aggregation im Verlauf eines akuten Schubes, dagegen war diese Größe im Querschnittsvergleich zwischen der akuten und der chronischen Phase unverändert. Eine Erklärung dafür könnte die relativ große Streubreite der Meßwerte (insbesondere bei pathologischen Proben) sein; Ernst (34) gibt für die Meßmethode einen Variationskoeffizienten von 4,5 % an. Außerdem sind die Meßwerte deutlich vom Hämatokrit abhängig. Dies könnte dazu führen, daß im Gruppenvergleich keine Signifikanz (Variation des Hkt von Individuum zu Individuum), dagegen im intraindividuellen Vergleich ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war (relative Konstanz des Hkt bei ein und demselben Individuum).

In der Literatur (72) wird über eine annähernd lineare Korrelation zwischen der EA und dem Plasmafibrinogenspiegel berichtet; außerdem stelle die Messung der EA ein geeignetes Verfahren dar, die Aktivität eines Entzündungsprozesses zu erfassen (33,39). Abweichend davon verhielt sich die EA und der Aktivitätsgrad der hier ausgewählten cP-Patienten diskordant (vgl. Tab. 29). Zwischen dem Fibrinogenspiegel und dem klinischen Score bestand dagegen eine gute Korrelation (vgl. Tab. 29). Zur laborchemischen Festlegung der Entzündungsaktivität scheint die Bestimmung des Fibrinogens gemäß der vorliegenden Daten daher besser geeignet zu sein als die EA (105).

2.3. Erythrozytenverformbarkeit

Die Erythrozytenverformbarkeit ist bei den cP-Patienten gegenüber einem Kontrollkollektiv eingeschränkt; bei der geschlechtsspezifischen Trennung zeigte sich, daß die Erythrozyten der weiblichen Patienten deutlich schlechter filtrierbar waren, während sich das männliche Kollektiv nicht von der Normgruppe unterschied. Im Laufe der akuten Phase war die Flexibilität weiter vermindert (Tab. 18, 19, 20), wobei sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied ergab.

Zwei Studien (90, 117) haben sich bisher mit der Erythrozytenverformbarkeit bei cP beschäftigt und fanden diese ebenfalls signifikant herabgesetzt. Im Tiermodell (117) war in einem 60-tägigen Beobachtungszeitraum die Erythrozytenflexibilität zwischen dem 10. und dem 30. Tag der Erkrankung signifikant erniedrigt, während diese Veränderung zu Beginn (am 5. Tag) und gegen Ende (ab dem 50. Tag) der Entzündungsphase ausblieb. Es wurde auf die relativ hohe Schwankungsbreite der einzelnen Werte hingewiesen. Im Gegensatz dazu beobachtete Nashel (90) an 34 cP-Patienten keine großen Schwankungen der Meßwerte über einen Zeitraum von mehreren Monaten. Er konnte keinen signifikanten Unterschied in der Erythrozytenflexibilität in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad der untersuchten Patienten finden. In der hier vorgestellten Studie war dagegen die Flexibilität im akuten Stadium hoch signifikant gegenüber der chronischen Phase herabgesetzt (vgl. Tab. 18). Alle Arbeiten können nicht endgültig erklären, durch welchen Mechanismus es schließlich bei der cP zu einer eingeschränkten Flexibilität kommt. Es gilt, den hohen methodischen Fehler (7,9 %) und die methodischen Differenzen bei der Erfassung der Erythrozytenfilterabilität zu berücksichtigen (34).

Folgende Mechanismen bieten sich als hypothetische Erklärungen für die herabgesetzte Flexibilität an: Bei der cP handelt es sich um eine chronisch entzündliche, nicht infektiöse Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes. Es kommt zu den unter 1.4. aufgezählten Blutbildveränderungen. Am Ort der Entzündung wird durch Freisetzung von Serotonin, Prostaglandinen, Histamin und Bradykinin die Gefäßpermeabilität gesteigert und nach anfänglicher Gefäßkonstriktion eine Gefäßdilatation herbeigeführt. Über die Exsudation von Plasmaproteinen entsteht ein perivaskuläres Ödem, Leukozyten und ortsständige Phagozyten versuchen, das schädliche Agens zu vernichten. Der Energieverbrauch und der Sauerstoffbedarf ist in dem betroffenen Gebiet gesteigert. Durch die intravaskulären Flüssigkeitsverluste und durch den Druck des gleichzeitig entstehenden perivaskulären Ödems kommt es zu einer Verschlechterung der Mikroirkulation und Infolgedessen zur Ansammlung saurer Metabolite. Durch die metabolische Azidose kann die Abnahme der Flexibilität der Erythrozyten prinzipiell erklärt werden. Dieser Effekt könnte zur Passagebehinderung in der Endstrombahn führen. Die herabgesetzte kapillare Durchblutung erschwert den Abtransport saurer Stoffwechselprodukte (108, 120). Die Zunahme des CO₂-Partialdruckes (pH-Abfall) induziert einen Einstrom von Chlorid-Ionen in die Erythrozyten und zu einem Anstieg des intrakorpuskulären Volumens. Bei saurer Stoffwechsellaage wird die Erythrozytenflexibilität also reduziert (14, 26, 29, 43).

Bei den cP-Patienten ist der MCHC-Wert (vgl. Tab. 13) erhöht, was möglicherweise durch eine Viszidierung des erythrozytären Zytoplasmas mit einem Beitrag an der herabgesetzten Erythrozytenflexibilität leisten kann (14). Es ist bekannt, daß die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten bei cP verkürzt und die Erythrozytenmembran gegenüber äußeren Milieuveränderungen labiler ist (69, 86). Die herabgesetzte Verformbarkeit der Erythrozyten könnte mit ein Grund dafür sein, daß in der Milz eine vorzeitige Elimination erfolgt, die die Verkürzung der erythrozytären Lebensdauer bedingt. Einige weitere Veränderungen des intrazellulären Erythrozytenmilieus (Konzentration an H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} -Ionen, ATP-Spiegel, Hypoxie, Temperatur und Zellhydrationszustand) könnten zusätzlich einen Beitrag zur Deformabilitätsänderung leisten (14).

Leukozyten sind wesentlich rigider als Erythrozyten und können unter gewissen Voraussetzungen Kapillaren vorübergehend oder permanent blockieren (1, 30). Es wäre also denkbar, daß die Leukozyten einen Beitrag zur reduzierten Filterabilität bei der cP leisten (78). Welcher Mechanismus letztendlich für den erythrozytären Flexibilitätsverlust bei der cP verantwortlich ist, bedarf der weiteren Abklärung.

2.4. Plasmaviskosität

Die Plasmaviskosität ($P\eta$) war bei dem Gesamtkollektiv gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht; im geschlechtsspezifischen Unterschied wies die weibliche Gruppe signifikant gesteigerte Werte auf, während die männlichen Patienten nur eine tendenzielle Anhebung aufwiesen. Die Differenz der Mittelwerte war dagegen in etwa gleich (9 % bei den Frauen, 6 % bei den Männern), sodaß die Vermutung nahelegt, daß die bei den Männern geringere Fallzahl hier ursächlich zugrunde lag. Während eines akuten Schubes (Tab. 18 - 20) war die Plasmaviskosität im Querschnittsvergleich für alle Gruppen signifikant gesteigert. Diese Ergebnisse stehen also mit den Literaturdaten im Einklang (3, 20, 22, 25, 59, 64, 92, 117). Bereits im Jahre 1946 schlugen Miller und Whittington vor, die Plasmaviskosität als Suchtest bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen anzuwenden. Verschiedene Studien konnten einen engen Zusammenhang zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und dem Plasmaviskositätswert nachweisen. Auch auf die Möglichkeit einer Verlaufskontrolle der cP durch die Bestimmung der Plasmaviskosität wurde hingewiesen (3, 20, 59, 64, 78, 92).

Zahlreiche Publikationen (5, 23, 67, 74, 79, 92, 93, 94, 96, 102) berichten von dem bei der cP als Komplikation relativ selten auftretenden "Hyperviskositäts-Syndrom". Dieses kommt plasmabedingt bei Paraproteinämien, Kryoglobulinämien, Hypergamma- und Hyperfibrinogenämien, bei im Blut kreisenden Immunkomplexen und bei Kälteagglutininen vor. Das Hyperviskositätssyndrom bei der cP tritt vor allem bei Patienten auf, die sehr hohe Titer an Rheumafaktoren und Immunglobulinen aufweisen. Durch Plasmapherese- und Prednisontherapie konnte das klinische Bild des Hyperviskositätssyndroms gebessert werden (23, 102). Keiner der Patienten der vorliegenden Untersuchung wies ein Hyperviskositätssyndrom auf, bei dem meist Werte über $1,4 \text{ mPa} \times \text{s}$ gefunden werden.

Fibrinogen ist das rheologisch bedeutendste Plasmaprotein, da es sowohl die Erythrozytenaggregation als auch die Plasmaviskosität maßgeblich mitbestimmt. Seine Schlüsselrolle wird durch die signifikante Korrelation mit der Plasmaviskosität bestätigt ($r = + 0,73$). Ebenso besteht zwischen dem Alpha-2-Makroglobulin (Molekulargewicht 820.000) und der Plasmaviskosität bei den hier untersuchten Patienten eine enge Beziehung ($r = + 0,6$). Damit wird deutlich, welchen entscheidenden Einfluß die beiden Proteinfractionen (Fibrinogen und Alpha-2-Globulin) auf die Plasmaviskosität bei den hier untersuchten cP-Patienten ausübt. Bei chronischen Entzündungen ist der Anstieg der Entzündungsparameter weniger deutlich als bei akuten. Mehrere Autoren (20, 28, 59, 64) konnten nachweisen, daß die Plasmaviskosität exakter den klinischen Verlauf der cP wiedergibt als die BSG. Dieser Befund konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden: Bei Verschlechterung des Krankheitsbildes (vgl. Tab. 18, 19, 20) war die Plasmaviskosität signifikant erhöht ($p < 0,001$); auch die Werte der Remissionsphase (Tab. 21) waren signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ($p < 0,001$). Bei der Wiederholungsbestimmung war sie wahrscheinlich aus Gründen des geringen Stichprobenumfanges, $n = 9$ nur tendenziell erhöht. Der von Harkness (59) bereits beschriebene, enge Zusammenhang zwischen der Stärke eines entzündlichen Prozesses und der entsprechend erhöhten Plasmaviskosität konnte also hier bestätigt werden; bei den untersuchten Patienten bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Plasmaviskosität und dem klinischen Schweregrad ($r < 0,69$ vgl. Tab. 29). Unter den rheologischen Parametern wies die Plasmaviskosität die engste Korrelation mit dem klinischen Erscheinungsbild auf.

3. Biologische Bedeutung eingeschränkter Blutfluidität

Bei einer Bewertung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß sämtliche hier erzielten Befunde in vitro Daten darstellen und somit nur indirekte Aussagen über die Verhältnisse in vivo erlauben. Die Fließeigenschaften des Blutes sind nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz nur eine von mehreren Größen, die die Perfusion bestimmen: Die rheologischen Eigenschaften des Blutes in vivo unterliegen in den verschiedenen Gefäßregionen aufgrund morphologischer und funktioneller Gegebenheiten einer Vielzahl verschiedener Fließbedingungen, die meßtechnisch kaum nachvollziehbar sind und die sich insbesondere in pathophysiologischen Situationen ganz anders als unter physiologischen Bedingungen gestalten können (33). Die im Kreislauf auftretenden Scherkräfte differieren von denen in dem verwendeten Rotationsviskosimeter (29). Die in Rotationsviskosimetern bestimmten Werte können höher ausfallen als die (nur extrapolierbaren) in vivo Werte (114). U.a. aus diesen Gründen ist eine Übertragung dieser viskosimetrischen Befunde auf das menschliche Kreislaufsystem nur bedingt möglich. Schließlich ist zu überlegen, ob die hier erhobenen Daten einen entscheidenden Krankheitswert für den einzelnen Patienten darstellen, und ob sich daraus ein sinnvoller therapeutischer Ansatzpunkt entwickeln ließe.

Gemäß dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz dominieren bei der Steuerung der peripheren Durchblutung physiologischerweise vasomotorische Regelmechanismen (der Blutfluß ist der vierten Potenz des Gefäßdurchmessers proportional). Die Fließeigenschaften des Blutes spielen also nur eine untergeordnete Rolle. Unter bestimmten pathologischen Bedingungen jedoch, wenn beispielsweise die vasomotorische Reserve erschöpft ist, oder organische Veränderungen zur Gefäßwandstarre geführt haben, die Druckdifferenz infolge eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens vermindert ist, werden die physikalischen Eigenschaften des Blutes bedeutsam (42). Neben den typischen Gelenkveränderungen können bei der cP Schwellungen und Proliferationen der kapillären Endothelien sowie lymphoplasmazelluläre Infiltrate um Arteriole und kleine Arterien auftreten. Zu den extraartikulären Manifestationen gehört in etwa einem Viertel aller Fälle eine Vaskulitis (19, 69, 88, 119). Grundsätzlich können bei der cP okklusive Veränderungen aller Schweregrade von partiellen Engstellen der Gefäße über umschriebene Einengungen des Lumens bis zum vollkommenen Verschuß kleiner Arterien beobachtet werden, sodaß mit Störungen der Fließbedingungen unterschiedlichen Grades zu rechnen ist (73). Angiographisch lassen sich z.B. Gefäßabbrüche an den Digitalarterien nachweisen, deren Häufigkeit mit steigender Krankheitsaktivität zunimmt (73). Vitalmikroskopisch sind ausgeprägte Störungen der Kapillarperfusion an "Arthritis-Ratten" beschrieben worden (71). Unter diesen Bedingungen ist es vorstellbar, daß die Blutviskosität einen limitierenden Faktor für die lokale Zirkulation darstellen könnte. Dies wäre vor allem im Bereich der Mikrozirkulation, in dem besonders die Plasmaviskosität und Erythrozytenverformbarkeit von Bedeutung sind, relevant. Unter den o.g. Bedingungen bestehen lokal niedrige Scherkräfte. Bereits eine geringgradig eingeschränkte Verformbarkeit der Erythrozyten könnten dazu führen, daß der Blutfluß verlangsamt wird, sich der Widerstand lokal erhöht oder sogar einzelne Kapillaren temporär blockiert werden. Daraus kann sich ein Circulus vitiosus entwickeln, der weiter die Verformbarkeit der Erythrozyten und die Ver- und Entsorgungslage der betroffenen bradytrophischen Gewebe beeinträchtigt. Die Frage, ob erhöhte Erythrozytenrigidität eine pathophysiologische Bedeutung besitzt, kann anhand der zur Verfügung stehenden Informationen jedoch letztlich nicht beantwortet werden.

Die Tendenz der Erythrozyten unter Stasebedingungen Aggregate zu bilden konnte auch mittels mikroskopischer Beobachtung (also in vivo) an Konjunktivalgefäßen nachgewiesen werden; das Ausmaß der Aggregatbildung stieg parallel mit der Akuität der cP (12). Es ist vorstellbar, daß durch dieses Phänomen eine vorübergehende Blockierung im Endstromgebiet erfolgt, was die Sauerstoffversorgung und damit der Zellstoffwechsel weiter gefährdet. Wenn der Blutfluß für eine längere Zeitspanne sistiert, kann dies Gefäßwandschäden, Austritt von Plasma und Hämokonzentration induzieren (12).

Auch der gesteigerten Plasmaviskosität kann in der Kreislaufregulation eine wichtige Rolle zukommen. Mit abnehmender Temperatur (z.B. in den Extremitäten während kalter Jahreszeiten) steigt die Plasmaviskosität an und kann damit die Gewebeversorgung weiter verschlechtern (24). Wichtiger noch erscheint die Tatsache, daß aufgrund der geometrischen Verhältnisse in der Endstrombahn die Plasmaviskosität zu einem wichtigen Faktor für die Funktion der Mikrozirkulation wird.

Neben der Beurteilung der hämorrheologischen Veränderungen dürfen die rheologischen Eigenschaften der Leukozyten nicht unerwähnt bleiben. In vivo Studien der Mikrozirkulation beim Menschen haben markante unterschiedliche intravaskuläre rheologische Charakteristika der Granulozyten im Vergleich zu denen der Erythrozyten aufgezeigt. Granulozyten sind relativ rigide und bilden daher ein potentiell Hindernis für den Blutfluß, in Gefäßen mit kleinem Durchmesser (10). Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß im hämorrhagischen Schock Leukozyten aufgrund ihrer hohen Rigidität eine vorübergehende Blockierung der terminalen Strombahn bewirken können (36). Darüber hinaus ist bekannt, daß Leukozyten während der Blutstase mit dem Gefäßendothel, mit den Granula der Endothelzellen und mit Gewebemastzellen interferieren und zur Gefäß- und Gewebeschädigung führen (10). Ob nun bei dem hier ausgewählten Patientengut, bei welchem die Leukozytenzahl signifikant ($p < 0,001$) erhöht war, diese beschriebenen Vorgänge ebenfalls im Gefäßsystem vorkommen, kann mit den vorliegenden Daten nicht belegt werden.

Blut- und Gefäßwandveränderungen müssen also nicht getrennt, sondern als eine Einheit angesehen werden. Dabei drängt sich ein Zusammenhang zwischen den bei der cP beschriebenen Vasopathien und den rheologischen Alternationen auf.

In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, daß ein großer Teil der untersuchten Patienten nichtsteroidale Antiphlogistika ($n = 34$) zu sich nahm. Ein gemeinsames Merkmal der nichtsteroidalen Antiphlogistika ist die Hemmung der Cyclooxygenase, eines membranständigen Enzyms, das zur Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxan nötig ist. Sie hemmen in niedrigen Dosen die Thromboxansynthese stärker als die Prostacyclinsynthese und verschleben so das Prostacyclin-Thromboxanverhältnis zugunsten des Prostacyclins. Deshalb wirken sie in diesen Dosen Thrombozytenaggregationshemmend, während durch eine höhere Dosis die Dosismenge (z.B. bei Acetylsalicylsäure 6 g/Tag) auch die Prostacyclinsynthese so stark gehemmt wird, daß u.U. die aggregationshemmende Wirkung und damit die Thromboseprophylaxe aufgehoben wird (5, 11).

Pharmakotherapeutische Aspekte könnten auch unter den rheologischen Gesichtspunkten interessant sein: Ob die Anwendung fluiditätsverbessernder Pharmaka einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf der cP hat, kann mit den bisherigen Kenntnissen nicht endgültig geklärt werden. Unter der Annahme der eingeschränkten Fluidität bei cP-Patienten wäre es denkbar, daß die hämorrheologisch induzierte Perfusions einschränkung den Antransport von Pharmaka in das erkrankte bradytrophe Gewebe und den Abtransport von Stoffwechselmetaboliten sowie Schmerzmediatoren erschwert. Über eine Normalisierung der rheologischen Parameter könnte therapeutisch die Pharmakaaufnahme in das schlecht durchblutete Entzündungsgebiet erleichtert und somit eventuell eine Medikamenteneinsparung ermöglicht werden. Während in einer Studie (12) unter der Therapie mit Chloroquin-, Steroid- und Goldpräparaten von einer Auflösung der Erythrozytenaggregate parallel mit einer klinischen Besserung berichtet wird, konnte Bird (8) unter Chloroquin- und Penicillaminbehandlung keine Veränderung der Vollblut- und Plasmapviskosität feststellen. In einer weiteren Veröffentlichung (32) konnte durch Plasmapheresetherapie an 26 cP-Patienten keine Besserung des klinischen Beschwerdebildes feststellen. Auch der Einfluß von Glucocorticoiden auf die rheologischen Eigenschaften der Erythrozyten ist noch nicht restlos geklärt. Rand (97) berichtet darüber, daß durch Inkubation von Methylprednisolon die Vollblutviskosität fällt und die Verformbarkeit der Erythrozyten zunimmt.

In der vorliegenden Studie wiesen die Patienten unter steroidaler Therapie gegenüber denen mit nichtsteroidaler Medikation eine signifikant erhöhte Plasmaviskosität auf (vgl. Tab. 22). Eine Erklärung dafür könnte sein, daß die mit Corticosteroiden behandelten Patienten sich in einem schlechteren klinischen Zustand (vgl. die dazugehörigen Laborparameter aus Tab. 21) befanden als die Gruppe ohne Steroidbehandlung. Nach Angleichung an Akuität und Anzahl der Patienten ließ sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen (vgl. Tab. 23).

Die hier erzielten Ergebnisse geben ein komplexes hämorheologisches Defizit bei der cP wieder, das auf zelluläre und plasmatische Veränderungen zurückzuführen ist. Die bei der cP anzutreffende Anämie könnte aus hämorheologischer Sicht als Versuch des Organismus angesehen werden, die Fluiditätseinschränkung zu kompensieren. Die eingeschränkte Blutfluidität bei den hier untersuchten Patienten ist als Folge der bestehenden Grundkrankheit zu werten.

Es stellt sich die Frage, ob dem Kliniker mittels der Erstellung eines hämorheologischen Profils eine zusätzliche, wertvolle Information zur Diagnosestützung, vor allem aber für die Verlaufs- und Therapiekontrolle zur Verfügung gestellt werden kann. Gerade die Bestimmung der Plasmaviskosität zeichnet sich durch Vorteile aus (59): Geschlechts-, Hkt- und altersunabhängige Werte mit hoher Sensivität ohne tageszeitliche Schwankungen und ohne Medikamenteneinfluß; die Plasmaviskosität geht mit dem klinischen Verlauf parallel; sie ist einfach, schnell und preiswert zu bestimmen. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Plasmaviskosität und dem klinischen Erscheinungsbild nachgewiesen werden. Es wäre also überlegenswert, ob nicht die Bestimmung der Plasmaviskosität ein zusätzliches, wertvolles Diagnostikum darstellen könnte.

F Zusammenfassung

Hypothese:

Die Arbeitshypothese, die aufgrund der Literaturdaten erstellt wurde, war, daß bei der cP eine komplexe rheologische Störung vorliegt, die mit der Schwere der Erkrankung in Zusammenhang steht.

Methodik:

Bei einer Gruppe von 46 Patienten mit gesicherter cP wurde ein vollständiger hämorheologischer Status, bestehend aus Hkt-kontrollierter Blut- und Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation und Erythrozytenflexibilität einschließlich den wichtigsten entzündungsweisenden Laborwerten (BSG, Leukozyten, Alpha-2-Globulin, Fibrinogen) erhoben und mit den entsprechenden Meßwerten einer nach Alter und Geschlecht gleichverteilten Kontrollgruppe verglichen. Bei 12 Patienten wurde die Blutabnahme und die klinische Befundung nach 6 Wochen wiederholt.

Ergebnisse:

Alle erfaßten hämorheologischen Meßgrößen wiesen bei dem Patientenkollektiv gegenüber der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied im Sinne einer Einschränkung der Blutfluidität auf. Bei den weiblichen Patienten sind die Veränderungen deutlicher ausgeprägt, während bei dem männlichen Kollektiv lediglich die Vollblutviskosität bei hoher Schergeschwindigkeit ($D3 = 94,5 \text{ s}^{-1}$) einen signifikanten Unterschied aufzuweisen hat. Auch die laborchemischen Werte fallen bei dieser Gruppe weniger stark pathologisch aus.

Beim Vergleich aller cP-Patienten im aktiven Schub mit Werten aus der Remissionsphase zeigte sich eine weitere Einschränkung der Blutfluidität (mit Ausnahme der Erythrozytenaggregation) während der aktiven Phase (mit gleichzeitig noch stärker pathologisch veränderten Laborparametern).

Bei der direkten Gegenüberstellung von weiblichen und männlichen cP-Patienten (unter Angleichung der Anzahl und der Krankheitsaktivität) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der hämorheologischen und laborchemischen Parametern festgestellt werden.

Auch hier zeigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied, indem die rheologischen Parameter bei den Männern weniger stark alterniert waren als die der Frauen. Selbst die Patienten, die sich in einer Remissionsphase befanden, wiesen gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Viskositätswerte auf. Um einen eventuellen pharmakologischen Einfluß auf die Hämorheologie nachzuweisen, wurde eine Gruppe, die Steroide zu sich nahm mit einer ohne Steroide verglichen: außer der Plasmaviskosität ließ sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Fluidität nachweisen.

Von den 12 Patienten, bei denen nach 6 Wochen die klinische Untersuchung und die Blutabnahme wiederholt wurden, zeigte sich im Intraindividuellen Vergleich eine tendenzielle Änderung des hämorheologischen Profils in Abhängigkeit der Akuität des Krankheitsgeschehens. Davon hatten 6 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung einen akuten Krankheitsschub, 3 während der zweiten Untersuchungsphase. Dabei wurde lediglich eine signifikante Steigerung der Erythrozytenaggregation während des aktiven Geschehens beobachtet, während die übrigen rheologischen Größen nur tendenziell erhöht waren; der geringe Stichprobenumfang läßt jedoch keine

sichere Aussage zu.

Ob nun diese rheologischen Veränderungen eine pathophysiologische Bedeutung für die cP haben, kann mit diesen Ergebnissen nicht geklärt werden. Es wäre vorstellbar, daß durch die eingeschränkte Fluidität unter gewissen Umständen die Blutversorgung im kapillären Endstromgebiet zum Erliegen kommen kann; auf Grund dieser Befunde wäre ebenso der An- und Abtransport von Stoffwechselmetaboliten sowie von Medikamenten an den Wirkort erschwert. Die klinische Relevanz dieser hier erzielten Befunde muß in weiteren klinisch kontrollierten Studien untersucht werden.

G Literatur

1. Adell R., Skalak R., Branemark P.-J.: A preliminary study of rheology of granulocytes. *Blut*, 21, 91, 1970.
2. Albrecht H. J.: Neues für die Praxis aus konservativer und operativer Rheumatologie. Documenta Geigy. Ciba Geigy Ltd., Basel, 1986.
3. Alexander G. J., Blake D. R., Holman R. L., Bacon P. A.: Predictive value of paired plasma and serum viscosity in early rheumatic conditions. *Brit. Med. J.* 282, 1198, 1981.
4. Bader H.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Weinheim, Deerfield Beach, Basel, Edition Medizin, S. 382, 1982.
5. Baron M., Fam AG, Elkan J., Underdown B.: Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 9, 6, 1982.
6. Becker H. G., Simon R., Genth E., Hartl W. and Tettel P.: Hemorheological abnormalities in patients with rheumatoid arthritis (abstract). *Clin. Hemorheol.* 3, 326, 1983.
7. Benner K. U.: Klinische Hämorheologie: Grundlagen und Geschichte Labor-Medizin 8, 5, 1985.
8. Bird H. A., Harkness J., Wright V.: Some rheological properties of blood during anti-rheumatoid therapy. *Pharmatherapeutica*, 3, 1, 1981.
9. Blades A. N., Coyer A. B., Flavell H. C.: Plasma viscosity with particular reference to its estimation in cases of rheumatoid-type arthritis. *Ann. Phys. Med.* 8, 214, 1966.
10. Branemark P.-J.: Blood circulation in joints in rheumatoid arthritis and its pathogenetic importance. In *Rheumatoid Arthritis. Pathogenic Mechanisms and Consequences in therapeutics*, Eds. Müller W., Harwerth H.-G., Fehr K.; pp. 221-237, Academic Press, London-New York, 1971.
11. Brune K.: Grundzüge der Arzneimitteltherapie rheumatischer Erkrankungen. Aesopus Verlag, 1983.
12. Cecchi E., Ferraris F.: Desludging action of hydroxychloroquine in cP. *Acta Rheum. Scand.* 8, 214, 1961.
13. Chalkins E.: Semiquantitative criteria for estimating degrees of disease activity of cP. Arthritis and allied conditions, Committee report to American Rheum. Ass., June 1962.
14. Chien S.: Biophysical behavior of red cells in suspensions. In: *The red blood cell*. Surgenor (ed), Academic Press Vol. 2, San Francisco 1975.

15. Chien S.: Viscoelastic properties human blood and red cell suspensions. *Biorheology*, 11, 395, 1984.
16. Chien S.: Hemorheology in disease: pathophysiological significance and therapeutic implications. *Clin. Hemorheol.* 1, 419, 1981.
17. Chmielek H.: A new capillary viscometer for clinical use. *Biorheology* 12, 301, 1975.
18. Copley A., Seaman G.: The meaning of the terms rheology, biorheology and hemorheology. *Clin. hemorheol.* 1, 117, 1981.
19. Cottler H.: Pathogenese Band 1. Springer, 416, Berlin 1980.
20. Cowan I. C., Harkness J.: The plasma viscosity in rheumatic diseases. *Brit. Med. J.* 2, 686, 1947.
21. Crawford J., Cox Ed., Cohen H.: Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies. *Am. J. Med.* 79, 13, 1985.
22. Crockson R., Crockson A.: Relationship of the erythrocyte sedimentation rate to viscosity and plasma proteins in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 33, 63, 1974.
23. Dequemeker J., Walravens M., Leys A., Pleeters R.: Arthritis associated with hyperviscosity like syndrome in rheumatoid arthritis, treated by intermittent plasma exchange for 2,5 Years. *Rheumat. and Rehabil.*, 20, 203, 1981.
24. Dintenfass L.: Influence of plasma proteins on the in vivo and in vitro rheological properties of blood. *Clin. Hemorheol.* 5, 191, 1985.
25. Dixon J.S. et al.: Discriminatory indices of response of patients with rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine. *Ann. Rheum. Dis.* 39, 301, 1980.
26. Dodds A. et al.: Hemorheological response to plasma exchange in Raynaud Syndrome. *Brit. Med. J.* 2, 1186, 1979.
27. Doerr, Selfert: Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren. In: Spezielle pathologische Anatomie. Springer, S. 191 - 229, Berlin 1984.
28. Dormandy J.: Red cell deformability and filterability. M. Nijhoff, Boston, The Hague, 1983.
29. Dormandy J.: Blood viscosity and red cell deformability. In: Methods in Angiology. M. Nijhoff, The Hague 1980.
30. Dormandy J., Ernst E., Matral A.: Clinical aspects of white cell rheology. *Clin. Hemorheol.* 6, 465, 1986

31. Dormandy J., Ernst E.: Klinische Bedeutung der Rheologie des Blutes einschließlich der Erythrozytenverformbarkeit. *Mikrozirkulation* 6, 417, Karger Basel 1981.
32. Dwosh D. et al.: Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind crossover trial. *New England J. of Med.*, 19, 1124, 1983.
33. Ehrly A., Albrecht M.: Therapie mit hämorheologisch wirksamen Substanzen. W. Zuckschwerdt Verlag, München 1984.
34. Ernst E.: Hämorheologie: Methodische, klinische und therapeutische Aspekte unter Berücksichtigung der physikalischen Medizin. *Habilitationsschrift*, München 1985.
35. Ernst E.: Klinische Hämorheologie. *Medizin Verlag*, München 1983.
36. Ernst E.: Hämorheologie für den Praktiker. W. Zuckschwerdt Verlag, München 1986.
37. Ernst E.: Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade. W. Zuckschwerdt Verlag, München 1984.
38. Ernst E., Matrai A.: Zum Thema "optimaler Hämatokrit" - Rationale der Hämodilutionstherapie. *Herz-Kreislauf* 15, 409, 1983.
39. Ernst E.: Erythrozytenaggregation statt BKS? *Labor Praxis* 18, 1984.
40. Ernst E., Roloff Ch., Magyarosy I., Drexel H.: Influence of anticoagulant, time and storing temperature on blood viscosity measurements. *Clin. Hemorheol.* 4, 419, 1984.
41. Ernst E., Marshall M.: Acetyl salicylic acid is rheologically inactive and hence ideal reference medication for clinical trials in Hemorheology. *Clin. Hemorheol.* 4, 563, 1984.
42. Ernst E.: Ist die Viskosität des Blutes pharmakotherapeutisch reduzierbar? *Pharmakotherapie*, 4, 110, 1981.
43. Ernst E.: Klinische Aspekte der "hämorheologischen Therapie". *Schwerpunktmed.* 5, 47, 1982.
44. Ernst E.: Hämorheologische Effekte von Prostaglandinen. *Fortschr. Med.* 33, 20, 1985.
45. Ernst E., Matrai A., Dormandy J. A., Flute P. T.: The influence of fibrinogen on red cell filterability. *Clin. Hemorheol.*, 3, 31, 1983.
46. Ernst E.: Zur meßtechnischen Erfassung der Blutviskosität. *Labor Praxis* 2, 18, 1982.
47. Ernst E., Matrai A.: Rotationsviskosimeter in der Hämorheologie. *Ärztl. Lab.* 28, 33, 1982.

48. Ernst E.: Klinik der Hyperviskositäts-Syndrome. Med. Klinik, 77, 144, 1982.
49. Ernst E., Monshausen Ch., Matrai A.: Blood viscosity - a comparative study on three rotational instruments. Biorheology, 22, 471, 1985.
50. Ernst E.: Cortison and red cell filterability. Israel J. Med. Sci. 17, 4, 288, 1981.
51. Ernst E.: Predictive value of paired plasma and serum viscosity in early rheumatic conditions. Brit. Med. J. 282, 1628, 1981.
52. Ernst E., Rose M., Lee R.: Modification of transoperative changes in blood fluidity by hydroxychloroquine; a possible explanation for the drug's antithrombotic effect. Clin. Hemorheol. 4, 591, 1984.
53. Fahraeus K., Lindquist T.: The viscosity of blood in narrow capillary tubes. Am. J. Physiol. 96, 562, 1931.
54. Fassbender H.: Struktur und Mechanismen der rheumatoiden Arthritis. Therapie Woche 31, 5404, 1981.
55. Franke M., Müller W.: Immunpathogenese rheumatischer Erkrankungen. Münch. med. Wschr. 38, 1071, 1984.
56. Gotzen R.: Diagnostik und Therapie rheumatischer Erkrankungen. In: Documenta Gelgy. Ciba Gelgy Ltd., Basel 1985.
57. Grigoleit H. G., Jacobi G.: Die Viskosität von Blut und Plasma. Med. Welt 29, 893, 1978.
58. Harkness J.: A new instrument for the measurement of plasma viscosity. The Lancet 2, 280, 1963.
59. Harkness J.: The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease. Biorheology, 3, 171, 1971.
60. Hartl P. W.: Nosologie der rheumatoiden Arthritis. Münch. med. Wschr. 38, 1072, 1984.
61. Hartl P. W.: Zur Diagnose und Differentialdiagnose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Medika Sonderheft 2, 7, 1982.
62. Helmstädt P.: Leitlinie der Therapie der wichtigsten rheumatischen Erkrankungen. Münch. med. Wschr. 22, 773, 1977.
63. Hettenkofer H. J.: Rheumatologie. Diagnose - Klinik - Therapie. Thieme, Stuttgart 1980.
64. Houston J., Whittington R. B., Harkness J.: The plasma viscosity in pulmonary tuberculosis and rheumatic diseases. Brit. Med. J. 2, 686, 1947.

65. Huhnstock K.: Diagnose und Therapie in der Praxis. Springer, Heidelberg, S. 711-714, 1984.
66. Inglls T. C., Carson P. J., Stuart J.: Clinical measurement of wholeblood viscosity at low shear rates. Clin. Hemorheol. 1, 167, 1981.
67. Jasin E. H., Lospalluto J., Ziff M.: Rheumatoid hyperviscosity syndrome. Am. J. Med. 49, 484, 1970.
68. Jung F., Roggenkamp H. G., Klesewetter H.: Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter. Ein neues Gerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität. Biomed. Tech. 28, 249, 1983.
69. Kelly W. et al.: Textbook of rheumatology Saunders, Philadelphia, London, Toronto 1985.
70. Klesewetter H.: Hämorheologie. Münch. med. Wschr. 7, 113, 1985.
71. Klesewetter H., Ehrly A. M., Jung F.: Hämorheologische Meßmethoden. Münchn. Wissenschaftliche Publikationen 1984.
72. Klesewetter H. et al.: Das Mini-Erythrozyten-Aggregometer: Ein neues Gerät zur schnellen Quantifizierung des Ausmaßes der Erythrozytenaggregation. Biomed. Tech. 27, 209, 1982.
73. Klein G., Pavsek P.: Rheographische Untersuchungen zur Angiopathie der Digitalarterien bei progredient chronischer Polyarthrit, Sklerodermie und Dermatomyositis. Z. f. Rheumatol. 33, 130, 1974.
74. Kosaka M., Solomon A.: Hyperviscosity syndrome associated with an idiopathic monoclonal IgA-Rheumatoid factor. Am. Med. 69, 145, 1980.
75. Lawson A. H., Owen E.T., Mowat A. G.: Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. Ann. rheum. dis. 26, 552, 1967.
76. Lollo F., Lollo S., Bartoli V.: Histologic findings in hyperviscosity syndrome: evidence of a rheologic mechanism of tissue damage. Clin. hemorheol. 5, 291, 1985.
77. Lowe G. D. O.: Red cell deformability - methods and terminology. Clin. hemorheol. 1, 513, 1981.
78. Lowe G. D. O., Barberiel J. C., Forbes C. D.: Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability. Springer, Heidelberg 1981.
79. Lovy R.M. et al.: Hyperviscosity syndrome complicating rheumatoid arthritis. Henry Ford Hosp. Med. J. 4, 189, 1982.
80. Mathies H.: Rheumatologie B, spezieller Teil I, Gelenke. Springer, Heidelberg 1984.

81. Mathies H.: Programmierte Diagnostik rheumatischer Erkrankungen für die Praxis. Münch. med. Wschr. 22, 748, 1977.
82. Mathies H., Schneider P.: Rheumatische Krankheiten. Deutscher Ärzte Verlag, Köln 1984.
83. Mathies H.: Leitfaden für die Diagnose und Therapie rheumatischer Erkrankungen. Euler Verlag, Basel 1984.
84. Mathies H.: Merkmale der wichtigsten rheumatischen Erkrankungen. Euler Verlag, Basel 1977.
85. Matral A., Whittington R. B., Ernst E.: Correction of blood viscosities to standard haematocrit: a simple new method. Clin. Hemorheol. 5, 622, 1985.
86. Matral A., Flute P. T., Dormandy J.: Improving accuracy of co-axial Viscosimetry. Biorheology suppl. 1, 99, 1984.
87. Mc Carty D. J.: Arthritis and allied conditions. Lea and Febiger, Philadelphia 1979.
88. Moerl H.: Gefäßkrankheiten in der Praxis. Edition Medizin, S.180, Weinheim 1984.
89. Munter W. A., Stein P. D.: Newtonian behavior of blood at high rates of shear. Biorheology 10, 501, 1973.
90. Nashel D. J., Petrone D. L., Ulmer C. C.: Diminished red blood cell deformability in rheumatoid arthritis. Clin. hemorheol. 4, 567, 1984.
91. Pfafferoth C., Volger E.: Bedeutung der Fließeigenschaften des Blutes für die Mikrozirkulation. Dtsch. med. Wschr. 108, 1845, 1983.
92. Pickup M. E., Dixon J. S., Hullett C., Bird A., Wright V.: Plasma-viscosity - a new appraisal of its use as an index of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 40, 272, 1981.
93. Pope R.M., Mannik M., Gilliland B.C., Teller D.C.: The hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis due to intermediate complexes formed by self association of IgG rheumatoid factors. Arthritis Rheumatol. 18, 97, 1975.
94. Pope R. M., Fletcher A., Mambby A., Shapiro L. M.: Rheumatoid arthritis associated with hyperviscosity syndrome and intermediate complex formation. Arch. Int. Med. 135, 281, 1975.
95. Proctor S.: Hyperviscosity syndrome in IgE myeloma. Brit. Med. J. 289, 1112, 1984.

96. Pruzanski W.: Viscosity and hyperviscosity. Application of hemorheological concepts to Rheumatology. *Journal of Rheumatology* 12, 3, 402, 1985.
97. Rand P. W., Lacombe E., Barker N., Kallechey G.: Effects of methylprednisolone on the physical properties of the human red cell. *J. Lab. Clin. Med.* 6, 1241, 1977.
98. Raspe H. H., Vorbeck A., Robin-Winn M.: Sonderstellung der seronegativen chronischen Polyarthritids. *Dtsch. med. Wschr.* 111, 1447, 1986.
99. Reld H. L., Barnes J., Lock P. J., Dormandy J. A.: A simple method for measuring erythrocyte deformability. *J. Clin. Path.* 29, 855, 1976.
100. Remmele W.: Pathologie 3, Bewegungsapparat. Springer, Heidelberg, S. 764 - 770, 1984.
101. Rhind V. M., Bird H. A., Wright V.: A comparison of clinical assessments of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 39, 135, 1980.
102. Rietveld A. P., van Passen H. C.: Monoclonal IgM rheumatoid factor in a patient with rheumatoid arthritis and hyperviscosity syndrome. *Neth. J. Med.* 26, 167, 1983.
103. Ritchie D. M. et al.: Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with Rheumatoid Arthritis. *Quarterly J. of Med.* 37, 393, 1968.
104. Roggenkamp H. G., Jung F., Klesewetter H.: Ein Gerät zur elektrischen Messung der Verformbarkeit von Erythrozyten. *Blomed. Technik* 28, 100, 1983.
105. Ropes M. W., Bennett G. A.: Diagnostic criteria for Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 18, 49, 1958.
106. Rothwell R. S., Davis P.: Relationship between serum ferritin, anemia, and disease activity in acute and chronic rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Int.* 1, 65, 1981.
107. Ryser J., Felder M.: Diagnose der chronischen Polyarthritids. *Dtsch. med. Wschr.* 3, 105, 1984.
108. Scott J. T.: Copeman's textbook of the Rheumatic diseases. Churchill Livingstone, Edinburgh 1978.
109. Schäblitz J.: Zur Bedeutung der Hämorheologie in der Inneren Medizin. *Z. ges. Inn. Med.* 12, 372, 1982.
110. Schmid-Schönbein H. et al.: New hemorheological techniques for the routine laboratory. *Clin. hemorheol.* 2, 93, 1982.

111. Schmid-Schönbein H.: Von der Humoralpathologie zur Hämorheologie. *Therapiewoche* 33, 797, 1983.
112. Schmid-Schönbein H.: Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation sowie Konsequenzen für deren pharmakologische Bedeutung. Basel Karger 1980.
113. Schmid-Schönbein H. et al.: Red cell aggregation in blood flow. *Klin. Wschr.* 54, 149, 1976.
114. Schmid-Schönbein H.: Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation aus rheologischer Sicht. *Internist.* 23, 359, 1982.
115. Schroer H., Völkl K. P.: Die Rolle des Fibrinogens beim Fließverhalten des Blutes. *Hämostaseologie* 1, 22, 1984.
116. Scott-Blair G.: The history of rheology. *Clin. Hemorheol.* 1, 445, 1981.
117. Selfge D., Klemer E.: Haemorheological long term study of adjuvant arthritic disease in rats. *Clin. Hemorheol.* 3, 469, 1983.
118. Shearn M.A. et al.: Serum viscosity in rheumatic diseases and macroglobulinemia. *Arch. Int. Med.* 112, 98, 1963.
119. Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, S. 683, 974 ff, 1985, 1979.
120. Siegenthaler W.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme, Stuttgart, S. 29.3, 1984.
121. Siegmeth W. et al.: Immunologische Parameter bei chronischer Polyarthritis. *Therapiewoche* 35, 3677, 1985.
122. Simpson R.W. et al.: Ist das Rheumavirus doch nur ein Phantom. *Science* 223, 1425, 1984.
123. Somer T.: The viscosity of blood, plasma and serum in dys- and paraproteinemias. *Acta Med. Scand. Suppl.* 456, 1, 1966.
124. Spinelli F. R., Meler Ch. D.: Measurement of blood viscosity. *Blorheology.* 11, 301, 1974.
125. Staedt U., Genth K. R., Gaa J., Ritz R.: Hämodilution bei Patienten mit akuter zerebraler Durchblutungsstörung. *Therapiewoche* 36, 2485, 1986.
126. Stuart J.: Erythrocyte rheology. *J. Clin. Pathol.* 38, 965, 1985.
127. Talbott J. H.: Symposia rheumatoid arthritis: Immune mechanism and antiinflammatory drugs. *Sem. in Arth. and Rheum.* 1, 89, 1983.

128. Thomas L.: Labor and Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Behring 1984.
129. Usami S.: Physiological significance of blood rheology. *Biorheology* 19, 29, 1982.
130. Weber E.: Grundriss der biologischen Statistik. Thieme, Stuttgart 1980.
131. Weiss G.: Laboruntersuchungen nach Symptomen und Krankheiten. Springer, Heidelberg 1979.
132. Wessinghage D.: Taschenatlas der Rheumatologie. Thieme, Stuttgart 1984.
133. Whitmore R. L.: The influence of erythrocyte shape and rigidity on the viscosity of blood. *Biorheology* 18, 567, 1981.
134. Whittington R. B., Harkness J.: Whole blood viscosity, as determined by plasma viscosity, hematocrit and shear. *Biorheology* 19, 175, 1982.
135. Wirth W.: Diagnostik bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 112, 967, 1987.
136. Witte S.: Hämorheologie and Durchblutung aus der Sicht der Mikrozirkulation. *Therapiewoche* 36, 2496, 1986.
137. Witte S.: Hämorheologie aus der Sicht des Klinikers. *Therapiewoche* 36, 2505, 1986.

H Danksagung

Meln besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. habil. Edzard Ernst für die Überlassung des Themas, für die Anleitung zum selbständigen Arbeiten im hämorheologischen Labor, für seine kritischen und wohlwollenden Ratschläge und nicht zuletzt für die Mühe bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Weiterhin gilt meln Dank Herrn Dr. med. P. Schöps für die Betreuung der Arbeit sowie Herrn Dr. rer.nat. N. Selchert für seine hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Herrn Prof. Dr. M. Schattenkirchner danke ich für die Erlaubnis an seinen Patienten die notwendigen Blutproben entnehmen zu dürfen.

Besonders möchte ich auch melner Mutter danken, die meln Studium ermöglichte und mir viel Verständnis entgegenbrachte.

Ich bin melner Frau Cordella zu tiefem Dank für ihre wertvolle und außerordentlich geduldige Hilfe, für ihre Ermutigung, Geduld und gute Laune während des Schreibens dieser Dissertation verpflichtet.

Durch die Überlassung des Textsystems und der Mithilfe bei der Gestaltung des Textes und der Erstellung der Graphiken wurde die äußere Form dieser Arbeit erst möglich; hierfür möchte ich meinem Freund Alexander und dessen Frau Victoria danken.

I Publikationen

- 1.) Schöps P., Selchert N., Thies W., Erdl R., Schattenkirchner M., Ernst E.: Hämorheologische Veränderungen bei chronischer Polyarthrits. Z. f. Rheumat. 47, 52 - 57, 1988.
- 2.) Thies W., Schöps P., Selchert N., Ernst E.: Hemorheology in rheumatoid arthrits. Clin. Hemorheol. 5, 677, 1985.

J Lebenslauf

Am 11. August 1959 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors Dr. med. Werner Thies und seiner Ehefrau Dr. med. Käthe Thies, geb. Hansen, in Westberlin geboren.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Volksschule in Germering, anschließend von 1969 bis 1977 das Gymnasium in Germering. Im Jahre 1977 wechselte ich in das Erasmus-Grasser-Gymnasium nach München, wo ich im Juni 1979 die Schulausbildung mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Seit 1976 bin ich Mitglied des Bayerischen Roten Kreuz und arbeite seit Februar 1978 als Sanitäter im Katastrophenschutzdienst.

Im Herbst 1979 begann ich in Salzburg das Studium der Biologie. Nach Zulassung zum Medizinstudium im Jahre 1981 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Dort schloß ich dann das Studium der Medizin mit dem 2. Teil (1986) und dem 3. Teil (1987) der Ärztlichen Prüfung ab. Im Juni 1987 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit 01.01.1988 arbeite ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Privatklinik Herrsching am Ammersee.

